

坏死性凋亡在慢性气道炎症性疾病中的研究进展

徐永霖¹ 吴越人¹ 孙婧^{1,2} 高振^{1,2} 董竞成^{1,2△}

(¹复旦大学附属华山医院中西医结合科 上海 200040; ²复旦大学中西医结合研究院 上海 200040)

【摘要】 细胞死亡方式及坏死性凋亡在炎症疾病中的作用近年受到关注。慢性气道炎症性疾病是常见的呼吸系统疾病,如慢性阻塞性肺疾病和哮喘,通常伴随持续的气道炎症,且这些疾病的发病机制复杂,涉及细胞死亡途径,坏死性凋亡在其发病机制中的作用也越来越受重视。本文对坏死性凋亡重要通路和因子进行探讨,并综述其在慢性气道炎症性疾病机制的最新进展,旨在为慢性气道炎症性疾病的研究和治疗提供新思路和新靶点。

【关键词】 坏死性凋亡; 气道炎症性疾病; 发病机制

【中图分类号】 R256.14 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2025.06.015

Research progress of necroptosis in chronic airway inflammatory diseases

CHOI Weng-lam¹, WU Yue-ren¹, SUN Jing^{1,2}, GAO Zhen^{1,2}, DONG Jing-cheng^{1,2△}

(¹Department of Integrative Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²Institutes of Integrative Medicine, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 The mode of cell death as well as the role of necroptosis in inflammatory diseases has gained importance in recent years. Chronic airway inflammatory diseases are common respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, which are often accompanied by persistent airway inflammation, and the pathogenesis of these diseases is complex and involves cell death pathways. The involvement of necroptosis in their pathogenesis is getting more and more attention. This review introduces reviewed the important pathways and factors of necroptosis, as well as its advances in mechanism of chronic airway inflammatory diseases, aiming to provide new ideas and targets for the research and treatment of chronic airway inflammatory diseases.

【Key words】 necroptosis; chronic airway inflammatory diseases; pathogenesis

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82205044, 82174170).

慢性气道炎症性疾病包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘和支气管扩张等,其共同病理特征为气道受到慢性炎症的影响^[1-3]。该类疾病在全球范围内持续增加,成为重要的公共卫生问题。以COPD为

例,其不仅是全球第四大死因,也是全球性重大疾病负担^[4-5]。慢性气道炎症性疾病包括多种细胞死亡方式,如坏死性凋亡、焦亡、铁死亡等^[6-8],均受特定分子通路调控,但其细胞死亡形态各异。坏死性凋亡通过磷酸化的混合谱系激酶样蛋白(mixed

国家自然科学基金(82205044, 82174170)

[△]Corresponding author E-mail: jcdong2004@126.com

网络首发时间:2025-10-22 14:08:03 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20251021.1033.002>

lineage kinase domain-like protein, MLKL)使细胞膜破裂^[9],焦亡由 gasdermin 蛋白介导细胞膜形成孔洞^[10],铁死亡则主要由于细胞内游离铁过量导致膜的破坏^[11],细胞死亡最终都会引发炎症反应。

近年来备受关注的坏死性凋亡被发现与机体免疫平衡及代谢紊乱密切相关,并参与多种疾病的病理过程。相关研究多集中在肿瘤领域,揭示其具有双向调控作用——既可以促进,也可以抑制肿瘤生长,具体取决于癌症的类型与坏死性凋亡是否发生在恶性细胞或肿瘤微环境的细胞中^[12-13]。多数研究表明,坏死性凋亡的出现与疾病的恶化和进展呈正相关,如慢性肠道炎症^[14]、炎症性皮肤病^[15]、骨质疏松症^[16]、多发性硬化症^[17]等免疫系统疾病。可见坏死性凋亡存在于众多慢性炎症性疾病和免疫系统疾病中。

鉴于慢性气道炎症性疾病的核心病理特征为持续性炎症反应,本文旨在综述坏死性凋亡在慢性气道炎症性疾病中的研究进展,并探讨其在疾病发生发展过程中的作用机制以及可能的临床应用前景。

坏死性凋亡的特征 坏死性凋亡由多种方式激活,包括感染、氧化/抗氧化系统失衡、炎症和膜受体的抗原抗体结合模式^[18]。坏死性凋亡通路激活后导致受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 激活,并依赖 RIPK1 激酶活性形成 RIPK1-RIPK3-MLKL 复合物(也称为复合体 II b)^[19]。基因敲除研究证实^[20-21], RIPK3 或 MLKL 缺失可以完全阻断坏死性凋亡进程,进一步证明该蛋白的特异性。在形态学上,坏死性凋亡主要表现为细胞膜破裂,大量内容物释放,释放的内容物会导致免疫学中的损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs),作用于招募吞噬细胞和其他免疫细胞的信号,这正是坏死性凋亡促进炎症机制的关键^[22-23]。

坏死性凋亡的调控机制

氧化应激诱导坏死性凋亡 氧化应激是细胞受到氧化损伤的一种生物学反应,表现为氧化和抗氧化系统失衡。在氧化应激的条件下,细胞内的氧化还原平衡被打破,生成大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 自由基,当活性氧以低浓度存在时,它在细胞稳态中发挥着关键作用。ROS 是氧自由基的标志物,由超氧阴离子、过氧化氢和羟基

自由基组成,过量的 ROS 会导致细胞功能障碍、蛋白质和脂质过氧化、DNA 损伤,最终造成不可逆的细胞损伤和死亡^[24-27]。三甲基锡是一种公认的 ROS 诱导剂,可导致氧化应激^[28]。三甲基锡干预小鼠模型显示,ROS 大量增加,坏死性凋亡相关蛋白显著提高^[29]。核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 作为目前公认的抗氧化转录因子,其核转位可被胎球蛋白-A 激活;然而,使用 Nrf2 抑制剂 ML385 和小干扰 RNA 处理加氧酶-1 后破坏了胎球蛋白-A 对氧化应激的调节,导致谷氨酸处理的小胶质细胞中 ROS 水平升高并诱发坏死性凋亡^[30]。研究显示^[31]:用于治疗高氧性急性肺损伤的依达拉奉能显著降低肺组织及血清中血清丙二醛水平,提升超氧化物歧化酶活性,同时降低 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 的表达,并抑制 RIPK1 和 RIPK3 之间的相互作用;同时,坏死性凋亡抑制剂 Nec-1 预处理未能改善肺组织和血清中的氧化应激状态,证实氧化应激是坏死性凋亡的启动途径之一。

细胞膜表面受体转导通路 细胞膜上存在许多受体可以启动坏死性凋亡发生,这些受体包括肿瘤坏死因子受体 1,死亡受体家族、Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 以及胞质核酸传感器,如视黄酸诱导基因-I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) 和干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING)^[32-35]。它们的激活可促进 I 型干扰素 (type I interferon, IFN- I) 和 TNF- α 的产生,从而促进坏死性凋亡的自我调节反馈循环。典型的机制包括由死亡结构域受体 (如 TNFR 和 Fas) 和 TLR-4/TLR-3 的下游信号触发。一旦激活,这些受体会招募衔接蛋白 FADD、TRADD 和 TRIF,并与 RIPK1 形成信号复合物^[36-37]。在初始阶段,凋亡抑制蛋白通过泛素化修饰 RIPK1 从而激活 NF- κ B 通路介导炎症反应。当检测到“死亡信号”后, RIPK1 被 CYLD 去泛素化,促进 RIPK3 募集^[38-39]。RIPK1/RIPK3 复合物招募并磷酸化下游蛋白 MLKL,磷酸化的 MLKL 寡聚化形成坏死体。MLKL 寡聚物会迁移到质膜中富含磷脂酰肌醇磷酸的斑块并形成大孔^[40]。最终,由 MLKL 形成的孔通过离子流入、细胞肿胀和膜裂解释放细胞内物质,导致坏死性凋亡。胞质核酸传感器 RIG-I 和 cGAS/STING 可诱导 IFN- I 和 TNF- α 的产生,通过自分泌反馈的方式

促进坏死性凋亡^[32,41-42]。使用抗 TNF- α 药物(英夫利昔单抗)治疗可显著抑制内皮细胞坏死性凋亡、改善血脑屏障破坏并提高脑卒中预后^[43]。

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶的分子开关作用 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(cysteine-containing aspartate-specific proteases, Caspase)家族中的 Caspase-8 与 Caspase 家族其他成员一样,由单链无活性酶原合成,Caspase-8 的活性对于细胞凋亡或坏死性凋亡具有决定性作用^[44]。当 Caspase-8 被激活时,其通过裂解 RIPK1 和 RIPK3 抑制坏死性凋亡,此时细胞死亡方式以凋亡为主,而发生坏死性凋亡的必备条件是抑制 Caspase-8^[45];当 Caspase-8 表达下调或被阻断时,死亡受体(如 TLR、干扰素受体、黏附受体和 DNA 依赖性激活剂)将诱导坏死性凋亡信号,促使复合物-II b 形成,未被裂解的 RIPK1 和 RIPK3 相互磷酸化,进而激活效应蛋白 MLKL 介导坏死性凋亡^[46-48]。研究显示,Caspase-8 缺陷小鼠在胚胎发生过程中以 RIPK3 和 MLKL 依赖性方式死亡^[49-50]。基于此机制,目前常用的坏死性凋亡实验模型常通过 Caspase 抑制剂(Z-VAD-FMK)和 TNF- α 共同刺激进行特异性诱导,充分体现出 Caspase-8 在该通路中“分子开关”的重要作用。

坏死性凋亡和慢性气道炎症性疾病

COPD 与坏死性凋亡 COPD 作为一种复杂的慢性气道炎症性疾病,其发病机制尚不清晰。研究显示^[51],与正常对照相比,重度 COPD 患者肺组织上皮和巨噬细胞中的 MLKL 总蛋白以及 pRIPK3 和 pMLKL 升高,提示坏死性凋亡参与疾病进程;值得注意的是,坏死性凋亡的程度与 COPD 患者的炎症水平、肺气肿程度和气道重塑等均呈现正相关。实验研究^[52]发现,小鼠分别暴露于香烟烟雾(cigarette smoke, CS)1 个月和 6 个月,暴露 6 个月的小鼠出现肺气肿,肺组织中 p-MLKL 显著上调。*Ripk3*^{-/-}和 *Mkl1*^{-/-}小鼠在急、慢性 CS 暴露模型中均出现气道炎症减轻的现象^[53]。因此,香烟暴露可能是 COPD 的主要诱发因素。COPD 中香烟暴露诱导坏死性凋亡并不依赖 RIPK1,而是直接诱导 RIPK3 激活,继而磷酸化 MLKL 诱导坏死性凋亡^[51-52]。提示坏死性凋亡中 RIPK3 和 MLKL 可能是治疗 COPD 的新型靶点。在治疗方面,除了坏死性凋亡抑制剂以外,目前发现部分植物活性成分能有效拮抗坏死性凋亡,从而改善 COPD。天然化合物(如 3,3'-二没

食子酸茶黄素^[54]和百里醌^[55])可通过靶向坏死性凋亡改善 COPD 病理表型,为该疾病的辅助治疗提供了新的选择。

支气管哮喘与坏死性凋亡 支气管哮喘同样为慢性气道炎症性疾病,临床特征表现为可逆性气流受限和气道高反应性。支气管哮喘以 Th2(T-helper 2)型炎症为主导,活化产生 Th2 细胞特异性的细胞因子,如 IL 家族中的 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等^[56-57]会驱动嗜酸性粒细胞浸润及气道高反应性。人源支气管哮喘血清样本和卵清蛋白/明矾(OVA/Alum)诱导的小鼠哮喘模型均显示^[58],P-MLKL 显著上调,其表达主要发生在嗜酸性粒细胞,使用 RIPK1 抑制剂(Nec-1)治疗后显著减弱气道高反应性,改善支气管哮喘病理变化,抑制 2 型免疫反应(IL-4 和 IL-5),并抑制炎细胞因子 TNF- α 和嗜酸性粒细胞特异性趋化因子的表达,但对 Th17 型免疫反应或其他炎症的影响较小,这可能与嗜酸性粒细胞低表达 Caspase-8、高表达 RIPK1 的特性相关^[59]。有研究发现^[60],坏死性凋亡同样存在于支气管哮喘患者中性粒细胞当中,并且使用 Nec-1 可以有效抑制中性粒细胞胞外陷阱的形成。PM2.5 暴露被认为是促进支气管哮喘恶化的因素之一^[61],当小鼠暴露于 PM2.5 中,其肺组织中 RIPK3 和 MLKL 的表达上调,而阻断坏死性凋亡可显著缓解气道炎症和气道高反应性^[62]。上述研究均发现拮抗坏死性凋亡可以减轻支气管哮喘病理过程中的炎症反应和气道高反应性,提示坏死性凋亡可能是治疗支气管哮喘的重要靶点之一。

其他慢性气道炎症性疾病与坏死性凋亡 目前关于坏死性凋亡在其他慢性气道炎症性疾病,如支气管扩张及慢性支气管炎的研究相对有限。研究发现^[63],非结核分枝杆菌感染继发支气管扩张患者的肺组织高表达坏死性凋亡相关蛋白,如 RIPK1、RIPK3 和 MLKL;该研究还通过生物信息学分析发现支气管扩张与坏死性凋亡存在基因通路重叠,表明坏死性凋亡可能是支气管扩张的病理机制之一。这些发现为拓展坏死性凋亡在慢性气道炎症性疾病相关研究范畴提供了理论依据。

结语 坏死性凋亡是一种高度促炎的细胞死亡方式,其调控机制多样,通过氧化应激、Caspase-8 活性等多重机制参与慢性气道炎症性疾病的进展。现有研究表明坏死性凋亡参与 COPD 和支气管哮

喘的病理过程,抑制坏死性凋亡可以减轻相关疾病的临床特征,天然活性成分的疗效验证已凸显出治疗潜力,但机制研究仍待深入。未来需通过基础研究和临床研究来进一步评估靶向治疗的可行性,以期慢性气道炎症性疾病提供新的干预策略。

作者贡献声明 徐永霖 文献收集,论文撰写。吴越人 文献收集,论文修订。孙婧,高振 论文构思和指导。董竞成 研究指导,论文构思和修订。

利益冲突声明 董竞成是本刊编委,未参与此文的同行评议和终审决策。没有其他利益冲突需要声明。

参 考 文 献

- [1] AMATI F, SIMONETTA E, GRAMEGNA A, *et al.* The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(154): 190055.
- [2] BARNES PJ. Inflammatory endotypes in COPD [J]. *Allergy*, 2019, 74(7): 1249-1256.
- [3] BANNO A, REDDY AT, LAKSHMI SP, *et al.* Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(9): 1063-1079.
- [4] LÓPEZ-CAMPOS JL, TAN W, SORIANO JB. Global burden of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 14-23.
- [5] INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study [R/OL]. (2024-5-16) [2024-11-03]. <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2021-findings-gbd-2021-study>.
- [6] KHAWAS S, SHARMA N. Cell death crosstalk in respiratory diseases: unveiling the relationship between pyroptosis and ferroptosis in asthma and COPD [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(3): 1305-1326.
- [7] ZENG Z, HUANG H, ZHANG J, *et al.* HDM induce airway epithelial cell ferroptosis and promote inflammation by activating ferritinophagy in asthma [J]. *FASEB J*, 2022, 36(6): e22359.
- [8] LIU J, FAN G, TAO N, *et al.* Role of pyroptosis in respiratory diseases and its therapeutic potential [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2033-2050.
- [9] CAO X, TAN J, ZHENG R, *et al.* Targeting necroptosis: a promising avenue for respiratory disease treatment [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 418.
- [10] FENG Y, LI M, YANGZHONG X, *et al.* Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease [J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(4): 721-737.
- [11] DENG L, HE S, GUO N, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(2): 281-299.
- [12] MOUJALLED D, STRASSER A, LIDDELL JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029-2044.
- [13] YE K, CHEN Z, XU Y. The double-edged functions of necroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 163.
- [14] WELZ PS, WULLAERT A, VLANTIS K, *et al.* FADD prevents RIP3-mediated epithelial cell necrosis and chronic intestinal inflammation [J]. *Nature*, 2011, 477(7364): 330-334.
- [15] BONNET MC, PREUKSCHAT D, WELZ PS, *et al.* The adaptor protein FADD protects epidermal keratinocytes from necroptosis *in vivo* and prevents skin inflammation [J]. *Immunity*, 2011, 35(4): 572-582.
- [16] HU X, WANG Z, KONG C, *et al.* Necroptosis: a new target for prevention of osteoporosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1032614.
- [17] OFENGEIM D, ITO Y, NAJAFOV A, *et al.* Activation of necroptosis in multiple sclerosis [J]. *Cell reports*, 2015, 10(11): 1836-1849.
- [18] SUN L, WANG H, WANG Z, *et al.* Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase [J]. *Cell*, 2012, 148(1-2): 213-227.
- [19] SHAN B, PAN H, NAJAFOV A, *et al.* Necroptosis in development and diseases [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(5-6): 327-340.
- [20] ZHANG T, ZHANG Y, CUI M, *et al.* CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 175-182.
- [21] MURPHY JM, CZABOTAR PE, HILDEBRAND JM, *et al.* The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism [J]. *Immunity*, 2013, 39(3): 443-453.
- [22] YANG R, TONNESSEEN TI. DAMPs and sterile inflammation in drug hepatotoxicity [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(1): 42-50.
- [23] NIKOLETOPOULOU V, MARKAKI M, PALIKARAS K, *et al.* Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3448-3459.
- [24] VAN DER POL A, VAN GILST WH, VOORS AA,

- et al.* Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435.
- [25] FILOMENI G, DE ZIO D, CECCONI F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377-388.
- [26] SIES H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 180-183.
- [27] TANG D, KANG R, BERGHE TV, *et al.* The molecular machinery of regulated cell death [J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364.
- [28] LI Y, YANG J, ZHANG Q, *et al.* Copper ionophore elesclomol selectively targets GNAQ/11-mutant uveal melanoma[J]. *Oncogene*, 2022, 41(27): 3539-3553.
- [29] WANG Y, LIU X, JING H, *et al.* Trimethyltin induces apoptosis and necroptosis of mouse liver by oxidative stress through YAP phosphorylation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 248: 114327.
- [30] ZHAO P, WEI Y, SUN G, *et al.* Fetuin-A alleviates neuroinflammation against traumatic brain injury-induced microglial necroptosis by regulating Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 269.
- [31] HAN CH, GUAN ZB, ZHANG PX, *et al.* Oxidative stress induced necroptosis activation is involved in the pathogenesis of hyperoxic acute lung injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3): 2178-2183.
- [32] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [33] 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.
- [34] HE S, LIANG Y, SHAO F, *et al.* Toll-like receptors activate programmed necrosis in macrophages through a receptor-interacting kinase-3-mediated pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(50): 20054-20059.
- [35] 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]. *Nat Immunol*, 2000, 1(6): 489-495.
- [36] TENEV T, BIANCHI K, DARDING M, *et al.* The ripoptosome, a signaling platform that assembles in response to genotoxic stress and loss of IAPs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(3): 432-448.
- [37] CHEN D, TONG J, YANG L, *et al.* PUMA amplifies necroptosis signaling by activating cytosolic DNA sensors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(15): 3930-3935.
- [38] DEGTEREV A, HITOMI J, GERMSCHIED M, *et al.* Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(5): 313-321.
- [39] ZHANG DW, SHAO J, LIN J, *et al.* RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis [J]. *Science*, 2009, 325(5938): 332-336.
- [40] QUARATO G, GUY CS, GRACE CR, *et al.* Sequential engagement of distinct MLKL phosphatidylinositol-binding sites executes necroptosis [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(4): 589-601.
- [41] ZHANG T, WANG Y, INUZUKA H, *et al.* Necroptosis pathways in tumorigenesis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 32-40.
- [42] CHRISTOFFERSON DE, YUAN J. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 263-268.
- [43] CHEN AQ, FANG Z, CHEN XL, *et al.* Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 487.
- [44] CAI Z, ZHANG A, CHOKSI S, *et al.* Activation of cell-surface proteases promotes necroptosis, inflammation and cell migration [J]. *Cell Res*, 2016, 26(8): 886-900.
- [45] VARFOLOMEEV EE, SCHUCHMANN M, LURIA V, *et al.* Targeted disruption of the mouse Caspase 8 gene ablates cell death induction by the TNF receptors, Fas/Apo1, and DR3 and is lethal prenatally [zj]. *Immunity*, 1998, 9(2): 267-276.
- [46] LINKERMANN A, GREEN DR. Necroptosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5): 455-465.
- [47] FENG S, YANG Y, MEI Y, *et al.* Cleavage of RIP3 inactivates its caspase-independent apoptosis pathway by removal of kinase domain [J]. *Cell Signal*, 2007, 19(10): 2056-2067.
- [48] TUMMERS B, GREEN DR. Caspase-8: regulating life and death [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 76-89.
- [49] OBERST A, DILLON CP, WEINLICH R, *et al.* Catalytic activity of the caspase-8-FLIPL complex inhibits RIPK3-dependent necrosis [J]. *Nature*, 2011, 471(7338): 363-367.
- [50] KAISER WJ, UPTON JW, LONG AB, *et al.* RIP3 mediates the embryonic lethality of caspase-8-deficient mice [J]. *Nature*, 2011, 471(7338): 368-372.
- [51] LU Z, VAN EECKHOUTTE HP, LIU G, *et al.* Necroptosis signaling promotes inflammation, airway remodeling, and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(6): 667-681.