

# 程序性坏死研究进展\*

申兵冰 综述, 吴雄飞<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学第一附属医院肾科, 重庆 400038)

[关键词] 程序性坏死; 信号传导; 基因表达调控

[中图分类号] R334+.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0406-04

细胞的生存和死亡都是细胞周期中的重要事件, 机体细胞不但需要恰当地诞生, 恰当地发育, 而且也要恰当地死亡。所以, 在健康的人体组织中, “正常”的细胞死亡是普遍现象, 也是维持机体功能和形态所必需的程序。而细胞死亡有很多方式, 在机体的生长、发育, 及应答反应、新陈代谢的过程中均有极其重要的作用。传统的观点认为, 细胞死亡可以依据的死亡细胞的形态学特征、死亡途径和方式, 以及是否可控等特点划分为细胞坏死(necrosis)和细胞凋亡(apoptosis)这两种基本模式。在这两种细胞死亡模式中, 细胞坏死被认为是一种由外部或者内部的物理因素(例如热力、应力、辐射)、化学因素(例如强碱、强酸、毒物)及生物性因素(例如内毒素、病原体)等诱发的细胞死亡, 其特征是混乱无序且不可控的, 一旦发生则难以逆转。而细胞凋亡则被认为是一种由凋亡信号诱发的, 主动有序, 可被调控的细胞死亡方式。由于既往认为凋亡可控而坏死是不可控、不可逆的, 所以凋亡一度成为了研究干预细胞死亡的重点。但是, 随着对细胞死亡研究认识的逐渐深入, 细胞坏死是不可调控的观点受到了挑战。研究者逐渐认识到, 坏死并不只是纯粹的不受调控的细胞死亡过程。在机体内, 某些细胞坏死也是受特定信号激发的, 并受到严格程序控制的死亡过程, 被称为程序性的细胞死亡。DEGTEREV 等<sup>[1]</sup>在 2005 年首次报道了一种新的程序性细胞死亡, 并将其命名为程序性坏死(又称为坏死性凋亡)。根据目前的研究进展, 程序性坏死是一种半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)非依赖性的细胞死亡方式。细胞在接受体内外死亡信号后, 激活死亡受体信号传导通路, 通过下游执行程序诱导细胞死亡。其突出的特征是细胞死亡进程能够被小分子化合物 necrostatin-1 特异性地阻断。

## 1 程序性坏死与凋亡之间的区别

与凋亡相比, 程序性坏死的病理学特征截然不同。尤其是程序性坏死的发生不由 caspase 主控, 而且也不伴有线粒体细胞色素 C 释放<sup>[1]</sup>, 可供鉴别。根据目前的研究成果, 程序性坏死的确定需要从细胞死亡是否具有以下所述的重要特征来判定<sup>[2]</sup>: (1) 显微镜下呈现坏死样细胞的典型形态学特征是必备条件; (2) 需要确定细胞膜完整性在坏死细胞中是否遭到了破坏; (3) 坏死周围组织的炎症反应是与凋亡的重要区别点; (4) 自噬性溶酶体(autophagy)活化是程序性坏死过程中普遍存在的下游应答机制; (5) 内质网应激和线粒体膜电势的缺失; (6) 在部分坏死样细胞中, 活性氧自由基(ROS)浓度增加, 但是 ROS 的活化在程序性坏死的发生、发展中并不起关键性作用; (7) 细胞死亡是否能特异性地被小分子化合物 necrostatin-1 所抑制; (8) 分子受体相互作用蛋白 1(receptor interacting protein

kinase 1, RIP1)和分子受体相互作用蛋白 3(receptor interacting protein kinase 3, RIP3)的相互作用和活化、混合激酶域蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的磷酸化是程序性坏死通路激活的重要标志。根据以上特征, 程序性坏死和凋亡在病理上不难鉴别。

## 2 程序性坏死与凋亡之间的关系

虽然程序性坏死是与细胞凋亡截然不同的死亡方式, 但二者之间存在着密切的内在联系, 甚至在一定条件下可以互相转化。众所周知, 细胞凋亡不引起周围组织的炎症反应, 这是与程序性坏死鉴别的重要方式之一。而既往的研究表明, 凋亡的发生机制主要包括两条信号传导通路, 即内源性的信号传导途径(启动信号是线粒体释放细胞色素 C)和外源性信号传导通路(由细胞膜上的 DR 所介导)。更重要的是, 凋亡的这两条信号传导通路的信息传递均需要 caspase 的活化及其诱发的级联反应参与, 即是 caspase 依赖的死亡过程。所以, 想要阻断细胞凋亡, 只需要抑制 caspase 的活化<sup>[3]</sup>。与之不同的是, 程序性坏死的信号传导通路不需要凋亡内源性的线粒体释放细胞色素 C 的启动与参与, 也不依赖于 caspase 的活化及随后的级联反应, 其调控有自己特有的机制和体系, 而 RIP1-RIP3 复合物的形成与活化及 MLKL 的磷酸化目前被认为是程序性坏死的关键步骤。

但程序性坏死和凋亡之间并非是泾渭分明, 而是相互关联、相互转化的。例如, 研究发现细胞在 caspase 的活性被抑制的情况下, 凋亡信号通路被阻断, 那么在死亡刺激的诱发下将会启动程序性坏死通路来应对外界刺激进行应答<sup>[4]</sup>。同样, 有研究发现, 在 necrostatin-1 存在的情况下, 由紫草素诱导发生的程序性坏死, 其细胞的死亡方式可以转化为凋亡。研究者推测内质网应激和细胞线粒体的内膜通透性转化为外膜通透性是这种程序性坏死-凋亡转化发生的可能机制, 而 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, BAX)的易位则是内外膜通透性转化的信号传导者。也有研究表明, 在某些细胞内, 凋亡与程序性坏死是可以同时存在, 并在一定条件下相互转化, 共同执行细胞死亡的应答反应<sup>[5]</sup>。程序性坏死和凋亡通路之间的对话目前也是研究的热点。

## 3 程序性坏死的调控机制

### 3.1 肿瘤坏死因子受体 1(TNF-R1)及 RIP1/RIP3-MLKL 相关的信号传导通路

程序性坏死的调控网络非常复杂, 与其他死亡方式还有对话机制。所有这些目前还所知甚少, 尚待进一步的研究。目前对于程序性坏死信号传导机制的了解较为清楚的是肿瘤坏死因子(TNF)及 TNF-R1 信号传导通路, 而

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570610)。 作者简介: 申兵冰(1978—), 副教授, 博士, 主要从事慢性肾脏病及急性肾损伤研究。 △ 通信作者, E-mail: wuxfei@126.com。

RIP1 和 RIP3 的活化、结合和 MLKL 的磷酸化是这一条经典的信号传导通路的关键步骤。

RIP1 主要依赖其 N 末端的丝氨酸/苏氨酸激酶活性参与调控程序性坏死<sup>[1]</sup>,其主要作用是中断亲环素 D(cyclophilin-D,CYPD)和腺嘌呤核苷酸移位酶(adenine nucleotide translocase,ANT)二者之间的相互作用,从而导致细胞线粒体的功能障碍,最终诱发程序性坏死的发生<sup>[6]</sup>。与 RIP1 不同的是,RIP3 具有自身磷酸化的激酶活性<sup>[7]</sup>。当细胞接收到死亡信号后,TNF-R1 激活并将此信号传递至细胞内。接收到活化信号的 RIP1 和 RIP3 启动结合并开启 RIP1 的磷酸化反应。同时,RIP3 也开始自身磷酸化。作为程序性坏死通路的关键信号分子,磷酸化的 RIP1-RIP3 复合物将作为扳机,启动下游的信号传导通路和 MLKL 磷酸化和膜结合死亡执行程序,最终促使程序性坏死的发生<sup>[8]</sup>。

根据目前的研究,经典的程序性坏死的 RIP1/RIP3 信号传导通路由 3 个步骤组成<sup>[9-10]</sup>:(1)膜相关复合物 I 的形成:在细胞内外坏死信号的刺激下,TNF 与 TNF-R1 结合,并聚化成为肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白(TNF receptor-associated death domain protein,TRADD)。RIP1 加入进来并形成膜相关复合物 I。在这一初始步骤中,TRADD 的形成为 RIP1 激酶提供了结合位点。(2)复合物 II 形成:膜相关复合物 I 形成后,RIP1 也被活化,并与 TAK1-TAB2 复合物进行结合。然后,携带有 NEMO 基因调节亚基的抑制性蛋白激酶(IKB kinase,IKK)加入进来形成更大的聚合物。紧接着,聚合物中的 IKB 发生磷酸化并促进核因子(NF- $\kappa$ B)的释放。与此同时,TRADD 和 TRIP1 将从膜相关复合物 I 上脱离下来,而 caspase-8、Fas 相关死亡域蛋白(FADD)和 RIP3 激酶将与复合物 I 结合。这一系列信号分子的活动最终形成了复合物 II。(3)程序性坏死/凋亡的发生:在复合物 II 形成后,细胞的死亡路径就面临着选择,如果 caspase-8 被激活,那么 RIP1-RIP3 复合物将被裂解。此时,在 caspase-8 的控制下,细胞凋亡发生;相反,如果此时细胞内 caspase-8 的活性受到抑制,那么 RIP1 和 RIP3 相互磷酸化后形成的复合物将在信号传递中占据优势,死亡信号将被 RIP1-RIP3 向下游传递。作为 RIP3 的底物,MLKL 发生磷酸化并会从单体形成寡聚体。随后这些形成的 MLKL 寡聚体从细胞质转移到细胞膜,其 N 末端能够插入到细胞膜结构内,并与膜上的心磷脂和脂类物质磷脂酰肌醇结合。这种结合一旦完成,就能破坏细胞膜完整性并形成孔道,导致细胞内物质的释放,以及钠、钙的内流,最终诱发程序性坏死<sup>[11]</sup>。因此,caspase-8 和 RIP1-RIP3 复合物在体内环境中被选择性地活化,就决定了哪一个死亡通路被开启。研究表明,necrostatin-1 正是通过抑制 RIP1、RIP3 的激酶活性来特异性阻断程序性坏死的<sup>[2]</sup>。此时,caspase-8 的活化状态决定了细胞是否能够转入凋亡通路。所以,调控 caspase-8 和 RIP1-RIP3 复合物的相对活性状态就能够让细胞在凋亡和程序性坏死之间进行切换。

**3.2 PKC-MAPK-AP-1 相关的信号传导通路** 如前所述,NF- $\kappa$ B 的活化是经典的 RIP1/RIP3 信号传导通路中的重要信号因子之一。但目前研究发现 NF- $\kappa$ B 可能并非唯一的信号传递者。WU 等<sup>[12]</sup>研究发现,小鼠纤维肉瘤细胞 L929 能在 zVAD 诱导下发生程序性坏死,但在这一过程中,并非 NF- $\kappa$ B,而是活化蛋白-1(AP-1)在调控 zVAD 诱导的 TNF 的转录和活化。目前认为 zVAD 诱导后,蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein ki-

nase,MAPK)、cJUN 氨基末端激酶(cJun NH<sub>2</sub>-terminal kinase,cJNK)的过程中,可以联合细胞外信号调节激酶来活化 AP-1。而活化的 AP-1 可以承担类似 NF- $\kappa$ B 的角色参与到程序性坏死的调控和信号传导中。HITOMI 等<sup>[13]</sup>建立并分析了 zVAD-fnk 诱导的 L929 细胞程序性坏死模型,并对小鼠的 Dharmacon siRNA 文库进行了筛选。结果发现至少有 666 个基因参与了 L929 细胞的程序性坏死的过程。研究者进一步分析了这些基因的特征,发现这些启动子基因的一个共同特征是存在着非常丰富的转录因子(TF)结合位点,提示它们可能参与了程序性坏死的基因转录调节。最后通过相关性分析,该研究最后筛选到了 32 个程序性坏死的可能必需基因(包括 TIPE1、CYLD、Bmf 等)。而所有这些基因的功能都涉及 MAPK 的活化,从而说明 MAPK 的激酶活性在程序性坏死的信号传导中也起着不可忽视的作用。

**3.3 ROS 相关的代谢调控途径** ROS 的活化是细胞损伤的重要机制之一,但是目前对于 ROS 在程序性坏死中的贡献的问题争议较大。目前认为 ROS 主要通过两种方式诱发细胞死亡:(1)直接方式,ROS 可以阻断细胞的能量代谢链,从而导致细胞能量代谢障碍,直接诱发细胞死亡;(2)间接方式,ROS 活化后能够对细胞器膜产生损伤效应。在细胞内的重要亚细胞器,例如溶酶体、线粒体等受到 ROS 的损伤后,这些亚细胞器膜通透性的改变将导致细胞能量障碍和溶酶体的大量释放和活化。溶酶体释放进入细胞内将诱发细胞的自我消化,加速细胞死亡。在程序性坏死的研究中,以上两种方式都可以观察到。但目前有争论的是,ROS 诱发的细胞死亡究竟是程序性坏死的主要执行程序?或仅仅是部分细胞发生的个别死亡现象?VANDEN 等<sup>[14]</sup>报道称,在 TNF 存在的条件下,NADPH 氧化酶 1(NOX-1)能明显促进 ROS 的生成和活化。而如果使用抗氧化剂干预,或者在细胞中敲除 NOX-1,就将显著减少 TNF 介导的细胞坏死。但是,也有报道认为 ROS 与程序性坏死并没有直接的关系,并不能因为部分细胞出现 ROS 增加的现象而认为 ROS 就是程序性坏死的主要执行者。RIP3 激酶可与代谢相关途径中的调节酶相互作用,这些调节酶的活性提高后可以增强细胞线粒体能量代谢水平,从而间接地提高细胞内 ROS 的浓度。另外的证据表明,在 U937 和 Jurkat 细胞中,即使清除了细胞内 ROS 也不能阻止程序性坏死的发生<sup>[15]</sup>。综上所述,ROS 在程序性坏死中的作用及其机制目前尚缺乏有说服力的证据来证实,尚待进一步研究。

#### 4 程序性坏死和疾病的关系

**4.1 程序性坏死和急性炎症性疾病** 在急性炎症性疾病的细胞损伤中,已有的研究发现在急重性炎症的病变组织的核心区域中,坏死是细胞死亡的主要方式;而凋亡只见于病变组织的边缘区域且损伤程度较轻的部位<sup>[16]</sup>。而程序性坏死已经被证明是一种在这些急性炎症性疾病(例如急性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征等)中普遍存在的细胞死亡形式,并且可能在疾病的发生、发展中扮演了重要的角色<sup>[5]</sup>。这种坏死-凋亡的分布规律提示了程序性坏死在这些以细胞急性坏死为表型的人类疾病中,很可能是细胞的主要死亡方式之一,值得研究。近期的研究还发现,程序性坏死在脑缺血性损伤的发生、发展过程中都有存在,并可能是这些疾病中细胞死亡的重要机制,其重要性甚至超过了传统研究所关注的细胞凋亡<sup>[17-20]</sup>。所以,在急性危重性疾病的细胞损伤研究中,不能仅仅局限于凋亡,还应当关注程序性坏死的阻断,可能才能够获得更为满意的效果。最近研究者在肾脏缺血再灌注损伤中确认了程序性坏死

的存在,而且在肾 I/R 的细胞死亡中占了相当的比例。研究采用药物干预,在动物实验中发现是 necrostatin-1,而不是 caspase 的阻滞剂 zVAD 能显著改善大鼠动物模型的肾 I/R 病变。这一结果有力地证明了程序性坏死在肾 I/R 损伤中可能发挥了比凋亡更为重要的作用<sup>[21-22]</sup>。目前的问题在于,程序性坏死在炎症性疾病中作用非常复杂,不同的研究中发现程序性坏死在急性炎症反应中表现出了“抗炎-促炎”的双重特性。目前认为这是由于在不同条件下,程序性坏死体现出了器官组织特异性和环境依赖性,这也进一步说明了程序性坏死调控网络的复杂性及条件依赖性。

**4.2 程序性坏死和肿瘤耐药的关系** 如果机体内调节细胞“正常死亡”的基因或者程序出了问题,那些本应当被机体的死亡程序清除的异常细胞没有“正常死亡”,反而继续异常地分裂繁殖,就会导致恶性或者异常的细胞不受控制地增长,就可能形成肿瘤。而肿瘤耐药是目前临床上肿瘤化疗中最常见的影响肿瘤治疗效果的棘手问题之一。尽管不同种类的抗肿瘤化疗药物有着不同的干预靶点和作用机制。但是,目前全球批准上市的大多数肿瘤化疗药物的基本原理都是通过诱导肿瘤细胞凋亡来清除肿瘤细胞、减少肿瘤负荷的。问题在于,尽管大部分的肿瘤细胞在化疗的起始阶段对凋亡的诱导比较敏感,可以观察到肿瘤细胞的凋亡、肿瘤生长受到抑制,甚至减小肿瘤的体积。但随着化疗时间的继续延长,就会观察到有相当部分的肿瘤细胞将会对抗肿瘤药物诱导的细胞凋亡产生程度不一的耐受性,出现疗效下降甚至反复。由于目前无法克服肿瘤耐药的现象,所以,这类以药物转运蛋白高表达和凋亡耐受为特征的耐药肿瘤株的出现,就大大限制了肿瘤细胞凋亡诱导剂和细胞毒药物在肿瘤化疗的临床应用。

诱导肿瘤细胞的程序性坏死为这一问题的解决带来了新的思路。HU 等<sup>[23]</sup>利用实验药物诱导肿瘤细胞死亡。结果发现这些死亡的肿瘤细胞不仅具有坏死的典型形态学特征,而且能够被 necrostatin-1 所抑制,说明这些肿瘤细胞的死亡是通过程序性坏死通路完成的。这一发现证明了诱导肿瘤细胞发生程序性坏死有可能是抗肿瘤药物开发的新方向。另有研究报道发现天然紫草萘醌类化合物也可以诱导肿瘤细胞发生程序性坏死,而且诱导效率高,肿瘤细胞死亡率非常可观。尤其值得重视的是,以诱导肿瘤细胞发生程序性坏死方式处理肿瘤细胞,较少产生类似诱导凋亡药物的耐药反应,这就为克服肿瘤耐药问题提供了新思路。JIANG 等<sup>[24]</sup>报道在胶质母细胞瘤的治疗中采用诱导肿瘤细胞程序性坏死的方式,结果不但有效地抑制了肿瘤细胞的生长,而且进一步证明了诱导肿瘤细胞程序性坏死的方法几乎不产生耐药性,极具潜力。BONAPACE 等<sup>[25]</sup>采用地塞米松与甲磺酸盐联合化疗治疗儿童急性淋巴细胞白血病,发现这一方案不但可以诱导白血病细胞发生程序性坏死,降低肿瘤负荷,并且能够减轻激素耐药的发生。基于以上发现,目前程序性坏死和肿瘤的关系及其作为治疗新策略的研究成为了肿瘤化疗前沿研究的一大热点。更多的研究报道显示,在胰腺癌、结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤中诱导肿瘤细胞发生程序性坏死均能取得较好的治疗效果,发生耐药的概率小。所以,转换思路,研究和开发肿瘤细胞程序性坏死的诱导剂,有可能是解决临床肿瘤多药耐药这一难题的新思路和新方向<sup>[26-29]</sup>。

## 5 小 结

程序性坏死是近年来新发现的一种细胞死亡方式。生理状态下,程序性坏死是一种体内正常的细胞程序性事件。机体

通过受基因调控启动程序性坏死,执行自杀保护措施,不但能够促进细胞正常的新陈代谢,并且参与了维持机体内稳态,并能去除机体内非必需细胞或病态的细胞,以便清除潜在的疾病隐患。但在病理状态下,程序性坏死参与了多种具有细胞坏死表型的疾病的发生、发展过程,其发挥的作用也非常复杂。在疾病的不同阶段,程序性坏死可能对机体起到了截然不同的作用:保护或者加重损伤。尤其是在急性炎症、急性缺血再灌注损伤、神经退行性疾病及肿瘤等多种疾病中,程序性坏死均扮演了非常重要的角色。针对程序性坏死进行调控也成为治疗这些疾病的有希望的发展方向。而在肿瘤化疗领域,将程序性坏死作为调控标靶的干预技术将来有可能成为治疗耐药性肿瘤和以细胞坏死为表型疾病的重要策略。程序性坏死的调节机制复杂,涉及多种信号传导分子的表达与活化,尤其在信号转导中的影响因素更是众多。程序性坏死和其他细胞死亡方式如凋亡等还有复杂的联系,在一定条件下可以相互转化,共同存在。随着对程序性坏死机制研究的深入,将拥有更多的手段来抑制或诱导靶细胞程序性坏死的发生。所以,进一步阐明程序性坏死在不同疾病中的作用特点及其调控机制,不仅有助于继续深化对细胞死亡方式的认识,并且对以细胞坏死为主要表型的疾病治疗靶点的选择及分子靶向药物的研发也具有非常重要的意义。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] DEGTEREV A, HUANG Z H, BOYCE M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2): 112-119.
- [3] REDZA-DUTORDOIR M, AVERILL-BATES D A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(12): 2977-2992.
- [4] HAN W D, XIE J S, LI L, et al. Necrostatin-1 reverts shikonin-induced necroptosis to apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2009, 14(5): 674-686.
- [5] BERGHE T V, KAISER W J, BERTRAND M J, et al. Molecular crosstalk between apoptosis, necroptosis, and survival signaling [J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 2(4): e975093.
- [6] TEMKIN V, HUANG Q Q, LIU H T, et al. Inhibition of ADP/ATP exchange in receptor-interacting protein-mediated necrosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(6): 2215-2225.
- [7] SUN X, LEE J, NAVAS T, et al. RTP3, a novel apoptosis-inducing kinase [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(24): 16871-16875.
- [8] 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.
- [9] EA C K, DENG L, XIA Z P, et al. Activation of IKK by TNF alpha requires site-specific ubiquitination of RIP1 and polyubiquitin binding by NL[J]. *Mol Cell*, 2006, 22

- (2):245-257.
- [10] VANDENABEELE P, GALLUZZI L, VANDENBERGHE T, et al. Molecular mechanisms of necroptosis; an ordered cellular explosion[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(10): 700-714.
- [11] WANG H, SUN L, SU L, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3 [J]. *Mol Cell*, 2014, 54(1), 133-146.
- [12] WU Y T, TAN H L, HUANG Q, et al. ZVAD-induced necroptosis in L929 cells depends on autocrine production of TNF alpha mediated by the PKC-MAPKs-AP-1 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(1): 26-37.
- [13] HITOMI J, CHRISTOFFERSON D E, NG A, et al. Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway [J]. *Cell*, 2008, 135(7): 1311-1323.
- [14] VANDEN B T, DECLERCQ W, VANDENABEELE P, NADPH oxidases; new players in TNF-induced necrotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(6): 769-771.
- [15] KIM Y S, MORGAN M J, CHOKSI S, et al. TNF-induced activation of the NADPH oxidase and its role in the induction of necrotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 675-687.
- [16] KRIJNEN P J, NIJMEIJER R, MEIJER C M, et al. apoptosis in myocardial ischemia and infarction [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(11): 801-811.
- [17] ITO Y, OFENGEIM D, NAJAFOV A, et al. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS [J]. *Science*, 2016, 353(6299): 603-608.
- [18] KE X J, LEI L, LI H, et al. Manipulation of necroptosis by *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis development [J]. *Mol Immunol*, 2016, 77(77): 8-13.
- [19] LIU T, ZHAO D X, CUI H, et al. Therapeutic hypothermia attenuates tissue damage and cytokine expression after traumatic brain injury by inhibiting necroptosis in the rat [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24547.
- [20] XIONG K, LIAO H D, LONG L L, et al. Necroptosis contributes to methamphetamine-induced cytotoxicity in rat cortical neurons [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 35(35): 163-168.
- [21] MORIWAKI K, CHAN F M. Necroptosis-independent signaling by the RIP kinases in inflammation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11): 2325-2334.
- [22] NEWTON K, MANNING G. Necroptosis and inflammation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85(85): 743-763.
- [23] HU X, XUAN Y Y. Bypassing cancer drug resistance by activating multiple death pathways—a proposal from the study of circumventing cancer drug resistance by induction of necroptosis [J]. *Cancer Lett*, 2008, 259(2): 127-137.
- [24] JIANG Y G, PENG Y, KOUSSOUGBO K S. Necroptosis: a novel therapeutic target for glioblastoma [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(3): 350-352.
- [25] BONAPACE L, BORNHAUSER B C, SCHMITZ M, et al. Induction of autophagy-dependent necroptosis is required for childhood acute lymphoblastic leukemia cells to overcome glucocorticoid resistance [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1310-1323.
- [26] CHEN D S, YU J, ZHANG L. Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(2): 228-236.
- [27] JIN G S, LAN Y D, HAN F S, et al. Smac mimetic-induced caspase-independent necroptosis requires RIP1 in breast cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 359-366.
- [28] MOURATIDIS P X, RIVENS I, TER HAAR G. A study of thermal dose-induced autophagy, apoptosis and necroptosis in colon cancer cells [J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(5): 476-488.
- [29] ZHANG M, HARASHIMA N, MORITANI T, et al. The roles of ROS and caspases in TRAIL-Induced apoptosis and necroptosis in human pancreatic cancer cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127386.

(收稿日期: 2017-06-23 修回日期: 2017-09-02)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.040

## 精神分裂症心理时间之旅的临床研究进展\*

陈桂芳<sup>1,2,3</sup>综述, 罗环跃<sup>1</sup>, 周 曹<sup>1</sup>, 刘 鹰<sup>1</sup>, 吴 刚<sup>1△</sup>审校

(1. 贵州省第二人民医院, 贵阳 550002; 2. 中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101; 3. 中国科学院大学, 北京 100049)

[关键词] 心理时间之旅; 精神分裂症; 干预性研究

[中图分类号] R749

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0409-04

心理时间之旅是指在心理上将自己投射到过去重新经历

过去的事情(回忆过去), 以及把自己投射到未来, 预先经历未

\* 基金项目: 贵州省科技厅重点支撑项目(黔科合支撑[2017]2879)。 作者简介: 陈桂芳(1985—), 主治医师, 硕士, 主要从事精神科临床研究。 △ 通信作者, E-mail: 738446124@qq.com。