

综述

细胞死亡多种方式及其机制研究进展

裴彩霞, 贾楠, 刘俊伶, 沈哲睿, 王振兴*

成都中医药大学附属医院老年病科, 四川成都 610075

[中图分类号] R3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0317

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 裴彩霞, 贾楠, 刘俊伶, 等. 细胞死亡多种方式及其机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(1): 132-142.

[收稿日期] 2024-06-21 [录用日期] 2024-11-19 [上线日期] 2025-03-17

[摘要] 细胞死亡是生物体内复杂且相互关联的过程, 在维持组织稳态及预防疾病方面起着至关重要的作用。本文全面综述了程序性及非程序性细胞死亡的分子机制、调控网络及其在病理生理中的交互作用。程序性细胞死亡包括经典途径(如自噬、凋亡、坏死性凋亡、焦亡等)及新兴形式(如铁死亡、铜死亡、泛凋亡等), 其分子特征与信号通路已逐渐明确。非程序性细胞死亡(如坏死)虽缺乏严格的调控机制, 但其病理机制及与疾病的关联性日益清晰。本文进一步阐明了不同细胞死亡方式之间的动态交互, 如凋亡与坏死性凋亡通过胱天蛋白酶-8/受体相互作用蛋白激酶-1信号切换; 铁死亡与自噬通过脂质过氧化与线粒体质量控制相互调控; 溶酶体膜通透性可同时激活凋亡、坏死与铁死亡。同时, 微环境因素也可通过影响线粒体与溶酶体的功能, 驱动上述细胞死亡方式的转换。例如, 炎症过程中微环境的酸性pH值可将细胞死亡方式从坏死性凋亡转换为细胞凋亡。以上交互网络凸显了细胞死亡的时空特异性及病理背景依赖性。在此背景下, 仅抑制一种细胞死亡可能不足以达到治疗效果。因此, 未来的研究应聚焦于开发高特异性抑制剂与多靶点干预方案, 以解决现有抑制剂特异性不足及耐药的问题, 而细胞死亡机制的深入解析将为疾病治疗提供新的视角, 推动精准医学与转化研究的融合发展。

[关键词] 细胞死亡; 自噬; 铁死亡; 铜死亡; 泛凋亡

Research progress on various ways and mechanisms of cell death

Pei Cai-Xia, Jia Nan, Liu Jun-Ling, Shen Zhe-Rui, Wang Zhen-Xing*

Department of Geriatrics, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China

*Corresponding author, E-mail: wangzhenxing@cdutcm.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82104824), and the Research Project of Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2023MS555)

[Abstract] Cell death is a complex and interconnected process within living organisms, playing a crucial role in maintaining tissue homeostasis and preventing disease. This article provides a comprehensive review of the molecular mechanisms, regulatory networks, and interactions in pathophysiology of programmed and non-programmed cell death. Programmed cell death encompasses classic pathways (such as autophagy, apoptosis, necroptosis, and pyroptosis) as well as emerging forms (such as ferroptosis, cuproptosis, and panoptosis), with their molecular characteristics and signaling pathways becoming increasingly well-defined. Although non-programmed death (such as necrosis) lacks strict regulatory mechanisms, its pathological mechanisms and associations with diseases are becoming clearer. Furthermore, this article elucidates the dynamic interactions between different modes of cell death, such as the switch between apoptosis and necroptosis via caspase-8/receptor-interacting protein kinase 1 signaling; the reciprocal regulation of ferroptosis and autophagy through lipid peroxidation and mitochondrial quality control; and the permeability of lysosomal membranes, which can simultaneously activate apoptosis, necrosis, and ferroptosis. Meanwhile, microenvironmental factors can drive the transition among the aforementioned cell death modes by modulating the functions of mitochondria and lysosomes. For example, the acidic microenvironmental pH in inflammatory processes can switch the cell death mode from

[基金项目] 国家自然科学基金(82104824); 四川省中医药管理局项目(2023MS555)

[作者简介] 裴彩霞, 博士研究生, 主要从事中医药防治呼吸及老年病的基础与临床研究

[通信作者] 王振兴, E-mail: wangzhenxing@cdutcm.edu.cn

necroptosis to apoptosis. These interactive regulatory networks highlight the spatiotemporal specificity of cell death and its dependence on pathological context. In this regard, inhibition of a single cell death mode alone may not yield satisfactory therapeutic efficacy. Therefore, future research should focus on developing highly specific inhibitors and multi-target intervention strategies to overcome the limitations of insufficient specificity and drug resistance associated with current inhibitors, and in-depth elucidation of the molecular mechanisms underlying cell death will provide new perspectives for disease treatment and facilitate the integrated development of precision medicine and translational medical research.

[Key words] cell death; autophagy; ferroptosis; cuproptosis; PANoptosis

细胞死亡是一种生物过程,可造成细胞功能停止,最终导致细胞死亡,其主要作用是通过清除无功能、受损及有害的细胞来维持组织平衡^[1]。细胞死亡是生命活动的重要组成部分,在生物体的正常发育、组织修复及免疫应答等过程中发挥着至关重要的作用。然而,细胞死亡也可因损伤或疾病而触发,从而导致病理性细胞死亡^[2]。近年来,随着生命科学的不断发展,人们对细胞死亡方式的研究越来越深入,不仅揭示了细胞死亡的多种类型,还深入探讨了其机制及调控方式。不同的细胞死亡类型之间存在着错综复杂的关系,并可通过不同的信号通路及环境因素进行调节^[3]。因此,了解细胞死亡的各种过程对于了解疾病及开发新疗法至关重要。目前,细胞死亡方式可分为程序性细胞死亡及非程序性细胞死亡,也可分为意外细胞死亡及调节性细胞死亡。程序性细胞死亡是一种受控的细胞死亡形式,由一系列分子事件响应各种生理或发育信号引起^[4],主要包括凋亡、副凋亡、坏死性凋亡、线粒体凋亡、焦亡、中性粒细胞胞外陷阱(NETosis)、泛凋亡、铁死亡、铜死亡、自噬、溶酶体依赖性细胞死亡、细胞侵入性死亡、免疫原性细胞死亡、Parthanatos、氧死亡、碱死亡等^[5-6];非程序性细胞死亡则主要指坏死。本文重点阐述了近年来针对这些细胞死亡方式研究取得的重要进展,强调了它们的多样化及复杂性,并阐述了每种类型细胞死亡的调控机制及其之间的交互作用,以期对相关疾病的药物研发及临床治疗提供新的思路和方向。同时,未来的研究还需探索细胞死亡与其他生理功能或疾病状态之间的联系,以揭示潜在的治疗靶点。

1 细胞死亡方式

1.1 非程序性细胞死亡 非程序性细胞死亡,即坏死(necrosis),是一种不受控制的病理性细胞死亡方式,其名称来源于希腊语“nekros”(意为死亡或尸体)与“osis”(意为过程)的组合,特指破坏及退化^[7]。目前尚不清楚是谁最初创造了“necrosis”一词。坏死过程通常是由于细胞受到严重的损伤或压力而导致细胞膜破裂及细胞器功能丧失,从而引发细胞死亡,其特征为细胞肿胀、细胞膜破裂及细胞

内容物释放,进而导致炎症及组织损伤^[8-9]。

诱导细胞坏死的机制十分复杂,目前尚未完全明确。然而,它们通常涉及一系列导致细胞成分分解及细胞内容物释放到细胞外空间的事件,如急性缺氧/缺血性损伤、机械力、冷刺激、热刺激或感染等。此外,活性氧(reactive oxygen species, ROS)、Ca²⁺、聚ADP-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose-polymerase, PARP)、钙激活的非溶酶体蛋白酶(钙蛋白酶)及组织蛋白酶也可介导坏死的发生^[10]。与细胞凋亡不同,坏死通常与炎症及其对周围组织的损伤有关,因为死亡细胞释放的内容物可激活免疫系统并损害邻近细胞^[11]。近年来,坏死途径方面的研究取得了一些新进展,如发现了一种新型的坏死形式——坏死性凋亡(necroptosis),以及调控坏死过程的一系列分子机制,如炎症细胞死亡相关的受体激活、受体相互作用蛋白激酶 1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)/RIPK3 依赖性信号转导等。这些新发现不仅丰富了研究者对细胞死亡方式的认识,也为炎症性疾病等相关疾病的治疗提供了新的靶点及策略。

1.2 程序性细胞死亡

1.2.1 凋亡(apoptosis) 凋亡是最被熟知的 I 型程序性细胞死亡方式,在维持组织稳态、清除异常细胞等方面具有重要作用。“apoptosis”一词来自希腊语“apo”及“ptosis”,前者意为“叶子”,后者意为“脱落”,描述了细胞经历受控的自我毁灭及与周围组织分离的过程^[12]。Carl Vogt 于 1842 年首次描述了细胞凋亡过程, Kerr 于 1972 年重新发现了这一过程并将其命名为“apoptosis”^[13]。在凋亡过程中,细胞经历了一系列特征性的形态学变化,包括细胞萎缩、染色质凝聚、膜起泡、细胞核碎裂及凋亡小体形成等,并被邻近的实质细胞、肿瘤细胞或巨噬细胞吞噬^[14]。细胞凋亡是受基因调节及控制的细胞死亡过程,而细胞坏死则是由外部刺激引起的不受控制的细胞死亡过程。细胞凋亡导致细胞破碎并被吞噬细胞清除,不会引起周围组织的炎症反应。病原体感染、DNA 损伤、缺氧及某些癌症蛋白的表达等刺激可诱导细胞凋亡。

激活细胞凋亡的途径主要包括细胞外源性途径(死亡受体途径)及细胞内源性途径(线粒体途径)。前

者是由细胞外部信号分子如肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)或Fas配体(Fas ligand, FasL)与细胞表面的死亡受体结合而激活的^[15-16]。细胞外配体与死亡受体结合后,可形成死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISCs),进而招募并激活胱天蛋白酶(caspase),如caspase-8及caspase-10^[17]。然后,这些启动子caspase会裂解并激活效应caspase,如caspase-3、caspase-6及caspase-7,导致细胞内成分降解并诱导细胞凋亡^[17]。细胞内源性途径由DNA损伤、氧化应激及生存信号缺失等细胞内应激原激活,进而导致线粒体外膜通透性改变。该途径受Bcl-2家族的抗凋亡蛋白[如B细胞白血病-淋巴瘤基因2(B-cell leukemia-lymphoma gene 2, Bcl-2)及长抗凋亡同种型(Bcl-xL)]、促凋亡蛋白[如Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)及Bcl-2同源拮抗剂/杀手蛋白(Bcl-2 homologous antagonist/killer proteins, Bak)]以及纯BH3蛋白[如Bcl-2相互作用介质(Bcl-2 interacting mediator, Bim)及BH3相互作用结构域促凋亡蛋白(BH3 interacting domain proapoptotic protein, Bid)]的调控^[18]。在细胞内应激条件下,促凋亡纯BH3蛋白的激活可抑制抗凋亡蛋白,使Bax及Bak形成线粒体孔,并将细胞色素C释放到细胞质中。释放出的细胞色素C与凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease-activating factor 1, Apaf-1)的WD40结构域结合,触发Apaf-1构象发生改变,暴露其胱天蛋白酶募集结构域(caspase-associated recruitment domain, CARD),并促使Apaf-1寡聚化。寡聚化的Apaf-1在ATP/dATP的参与下,形成轮状复合物,即凋亡小体,并激活凋亡执行蛋白caspase-9,进而激活caspase-3引起细胞凋亡^[19]。

近年来,科学家们在凋亡途径的研究中取得了重要进展,发现了一系列调控凋亡的关键分子,如Bcl-2家族蛋白、caspase等,深入揭示了凋亡信号通路的复杂网络,为开发凋亡调控剂提供了新的靶点及策略。

1.2.2 副凋亡(paraptosis) 副凋亡也是一种程序性细胞死亡方式,由Sperandio等^[20]于2000年发现,其名称来源于“para”(意为旁边或相关)与“apoptosis”的组合。副凋亡及细胞凋亡通常在细胞中同时被诱导。有研究发现,副凋亡是负责细胞凋亡的基因在发育过程中发生突变而导致的细胞死亡的替代形式,但与细胞凋亡不同,其不涉及caspase激活及DNA片段化^[20]。副凋亡的主要特征是细胞体积增大,内质网、线粒体肿胀及空泡化,以及形成大量的液泡^[21]。

副凋亡可被多种机制触发。蛋白酶体抑制或蛋白巯基稳态改变导致的蛋白停滞、受损,以及离子平衡失调都可能导致副凋亡^[22]。错误折叠的蛋白质

在内质网腔内积聚,形成渗透力,导致水从细胞质中抽出,引起内质网膨胀^[23]。内质网应激及扩张可促使内质网释放Ca²⁺,通过位于内质网-线粒体轴的细胞内Ca²⁺通量机制导致线粒体Ca²⁺超载,从而引起线粒体扩张,进而导致广泛的细胞质空泡化^[22]。副凋亡是一种独特的细胞死亡途径,可激活多个信号通路,在发育、神经退行性疾病、病毒及细菌感染、癌症等过程中发挥作用^[24]。因此,需要进一步的研究来充分阐明副凋亡的潜在机制及其作为靶点治疗多种疾病的潜力。

1.2.3 坏死性凋亡(necroptosis) 坏死性凋亡是一种新发现的程序性细胞死亡方式,与细胞凋亡共享多种上游激活途径,但不涉及胱天蛋白酶的激活,其在形态上类似于坏死^[25]。2005年,Degterev等^[26]首次发现并描述了坏死性凋亡,该过程由RIPK1、RIPK3激活及坏死体复合物形成所介导。坏死性凋亡期间,可观察到细胞分解的不同阶段,包括细胞器肿胀、细胞膜破裂、细胞质及细胞核的分解等。

坏死性凋亡由死亡结构域受体如肿瘤坏死因子受体(tumour necrosis factor receptor, TNFR)、Fas细胞表面死亡受体(Fas cell surface death receptor, Fas)及Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)或TLR4触发^[27]。在正常情况下,应激信号会激活caspase-8,导致细胞凋亡^[28]。然而,当caspase-8的活性被抑制时,RIPK1可通过RIP同源型相互作用基因(RIP homotypic interaction motif, RHIM)招募并磷酸化RIPK3,形成RIPK1/RIPK3复合物;该复合物进一步募集并寡聚化及磷酸化混合系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like, MLKL),从而形成坏死体^[29]。寡聚形式的MLKL从细胞质转运到质膜,形成膜孔,通过允许离子流入、细胞肿胀及膜裂解的方式导致坏死性细胞死亡,致使细胞内容物如损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)不受控制地释放^[30]。释放的DAMPs可被免疫细胞上的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别,从而激活炎症反应^[31],这种炎症反应有助于清除死亡细胞及启动组织修复过程。然而,过度或长期的炎症反应可造成组织损伤,并导致各种疾病的发生。

有研究发现,坏死性凋亡与多种疾病的发病机制有关,包括神经退行性疾病、病毒感染、缺血性损伤及癌症^[32-34]。对坏死性凋亡的抑制在一些疾病模型中显示出治疗潜力,使其成为了药物开发的新型靶点。

1.2.4 线粒体凋亡(mitoptosis) 线粒体凋亡也称为线粒体自杀,由Skulachev^[35]于1999年首次提出,是一种涉及线粒体功能失调的程序性细胞死亡,可参

与多种生物过程,如细胞分化、造血干细胞的自我更新以及新陈代谢的重塑等^[36]。

线粒体功能障碍及ROS的产生会引发线粒体凋亡。在细胞能量危机期间,线粒体应激导致氧利用受损,ROS产生增加,从而导致线粒体网络碎片化,这些碎片化的线粒体聚集在核周区域,通过单膜形成“线粒体小体”,该小体内的内容物降解为较小的囊泡,然后通过胞吐或起泡作用从细胞中挤出,这种形式的线粒体消除被称为线粒体凋亡^[35]。Lyamzaev等^[37]发现,成熟的线粒体小体与自噬体无关,并提出在全细胞能量灾难的背景下,线粒体凋亡可能是比线粒体自噬更快的线粒体清除机制。线粒体凋亡与线粒体自噬的主要区别:线粒体凋亡的目标是功能失调的线粒体,这些线粒体随后在“线粒体小体”内降解,导致膜破坏,而线粒体自噬可选择性地降解受损或其他不需要的线粒体。尽管这两个过程有相似之处,但它们的作用机制不同。线粒体凋亡主要分为内膜线粒体凋亡及外膜线粒体凋亡。在内膜线粒体凋亡中,仅线粒体的内部基质及内嵴被降解,而外部线粒体包膜保持完整。在外膜线粒体凋亡过程中,不仅线粒体的内嵴膨胀、发生碎裂,线粒体外膜也发生破裂,并将内嵴的残余物释放到细胞质中^[38]。

线粒体凋亡对于消除受损或功能失调的线粒体及维持细胞稳态具有重要意义,其功能失调与多种疾病(包括癌症、神经退行性疾病及代谢性疾病)有关^[39]。最近关于线粒体凋亡的研究主要集中在了解其调控机制,以及开发针对疾病中功能失调线粒体的策略。

1.2.5 焦亡(pyroptosis) 焦亡是在巨噬细胞及树突细胞等免疫细胞中发现的一种依赖于caspase-1的炎症程序性细胞死亡方式,可保护机体免受细胞内病原体的侵害。“pyroptosis”一词来自希腊语“pyro”(意为“火”或“发烧”)与“ptosis”(意为“脱落”)的组合,最初由Cookson等^[40]提出。

焦亡由PRRs的激活诱发,以响应病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或DAMPs,从而触发炎症小体的组装^[31]。炎症小体是一种由PRRs、接头蛋白[如凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)]及caspase-1组成的可感知危险信号的蛋白质复合物,其被激活后可启动caspase-1依赖性级联反应,进而裂解gasdermin D(GSDMD)以产生N端GSDMD片段,并形成膜孔,最终导致细胞裂解^[41]。Caspase-1还可通过其蛋白酶活性驱动促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 及IL-18前体加工成有活性的成熟形式^[42]。

焦亡与多种病理状况有关,包括传染性疾病、自身免疫性疾病、癌症及神经退行性疾病^[43],研究表明,在这些疾病中,抑制细胞焦亡可减轻炎症及组织损伤^[44]。因此,靶向焦亡可能是炎症性疾病的一种潜在治疗策略。

1.2.6 NETosis NETosis是一种以向细胞外间隙释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)为特征的程序性细胞死亡方式,由Brinkmann等^[45]于2004年首次描述。NETs是由染色质、组蛋白及颗粒蛋白质组成的网状结构,由中性粒细胞释放,以捕获及杀死入侵的病原体(包括细菌、病毒及真菌)^[46]。

NETosis的激活机制涉及一系列复杂的分子事件,包括ROS生成、核包膜分解、染色质去浓缩及NETs释放^[47]。NETosis的关键事件之一是还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶复合物的激活,这取决于细胞质中Ca²⁺浓度的增加及随后产生的ROS^[47]。当ROS被激活时,被称为“天青体”的蛋白质复合物与嗜天青颗粒解离,导致中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、组织蛋白酶G、天青素及髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)释放到细胞质中,并在细胞质中促进染色质解聚及核包膜解体^[48]。激活NETosis的另一个重要靶标是肽基精氨酸脱氨酶4(peptidyl arginine deiminase 4, PAD4),其可从细胞质转移到细胞核以催化组蛋白的瓜氨酸化,导致染色质解聚^[49]。组蛋白在NETosis期间也会发生乙酰化,但这一过程的作用尚不清楚。在NETosis的最后阶段,质膜上形成孔隙,染色质被释放到细胞外环境中,从而形成NETs。GSDMD在这些膜孔的形成过程中起关键作用。与通过诱导caspase裂解从而激活GSDMD的焦亡相比,NETosis主要由NE激活^[50]。此外,内质网及线粒体在NETosis中均具有重要作用。中性粒细胞内质网释放的钙可触发NADPH氧化酶复合物的组装及ROS的产生,从而启动NETosis。线粒体ROS的产生也可通过调节NADPH氧化酶的活性来促进NETosis^[51]。总之,NETosis的成功激活需要多种途径及细胞器的协同作用。

NETosis允许中性粒细胞直接对抗病原体,因而在先天性免疫反应中发挥着重要作用。然而,过度或不适当的NETosis可导致炎症及自身免疫性疾病的发生,如脓毒症、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮及癌症等^[52]。因此,对NETosis的调控是免疫学领域正在进行的一项热门研究。

1.2.7 泛凋亡(PANoptosis) 泛凋亡是一种独特的先天免疫炎症性程序性细胞死亡方式,受泛凋亡体

(PANoptosome)复合物的调控,具有细胞焦亡(pyroptosis)、凋亡(apoptosis)及坏死性凋亡(necroptosis)的关键特征,这也是“PANoptosis”术语中“P”“A”“N”的来源^[53-54]。泛凋亡最早在2016年被报道^[55],目前已成为新的研究热点。在所有的程序性细胞死亡形式中,细胞焦亡、凋亡及坏死性凋亡在细胞死亡的启动、转导及执行的分子机制方面定义较为明确。研究发现,这些程序之间存在着复杂的动态分子网络,由这三者引起的细胞死亡过程并非是绝对独立的,它们之间的广泛串扰导致了“PANoptosis”的出现^[56]。但是,泛凋亡不能被细胞焦亡、凋亡及坏死性凋亡中任何一种死亡方式单独表征。

泛凋亡由多种刺激介导,并由不同的PANoptosome复合物调控。通常,在感染病原体成分后,传感器蛋白介导RIPK1、RIPK3、caspase-8、NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、ASC等焦亡介质、凋亡介质及坏死介质组装成PANoptosome复合物,从而诱导泛凋亡^[56]。目前已经鉴定出多种PANoptosome复合物,包括Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA-binding protein 1, ZBP1)-PANoptosome、黑色素瘤缺乏因子2(Absent in melanoma 2, AIM2)-PANoptosome、RIPK1-PANoptosome及NLRP12-PANoptosome复合物。这些泛凋亡体复合物因其组成及执行细胞死亡的下游分子机制不同,可导致不同的细胞死亡结果^[27]。其中,ZBP1-PANoptosome是触发泛凋亡的代表性复合物。感染期间形成的ZBP1-RIPK3复合体募集RIPK1,进而形成主要由ZBP1/RIPK3/RIPK1/Fas相关死亡结构域蛋白(Fas associated death domain protein, FADD)/CASP8组成的ZBP1-PANoptosome复合物,后者分别通过激活NLRP3/ASC/CASP1-GSDMD、CASP3/6/7及MLKL通路诱导细胞焦亡、凋亡及坏死性凋亡,最终触发泛凋亡^[57]。

泛凋亡是一个不断变化的动态领域,其发现填补了对程序性细胞死亡机制理解的知识空白,且与多种疾病密切相关,包括感染、神经退行性疾病、炎症性疾病及癌症等。随着研究的深入,这种细胞死亡方式将继续得到进一步的概念化。

1.2.8 铁死亡(ferroptosis) 铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,涉及脂质过氧化物的累积及氧化应激,并最终导致细胞器及细胞膜破裂。铁死亡于2012年由Brent Stockwell领导的研究小组首次描述^[58]。“ferroptosis”一词来源于拉丁语“ferrum”(意为铁)与希腊语“ptosis”(意为脱落)的组合,指依赖铁的细胞死亡过程^[59]。铁死亡的形态学改变主要体现在线粒体的变化,如线粒体萎缩,线粒体膜

密度增加,以及线粒体嵴的断裂、减少或消失等。

铁死亡受多种因素的调控,如铁代谢、脂质过氧化及抗氧化系统^[60]。脂氧合酶或其他酶氧化多不饱和脂肪酸可诱导脂质过氧化物的累积,这一过程可通过铁催化的芬顿反应进一步扩增,进而产生ROS及羟基自由基,攻击及破坏细胞成分(特别是细胞膜),最终导致细胞死亡^[61-62]。胱氨酸/谷氨酸逆转运蛋白系统可导入胱氨酸(抗氧化剂谷胱甘肽的前体),因此在调节脂质过氧化物及铁的累积方面起着重要作用^[63]。谷胱甘肽可中和自由基及ROS,保护细胞免受氧化应激及脂质过氧化的影响^[64]。铁死亡的特征是细胞内谷胱甘肽的耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性的降低,从而导致未代谢的脂质过氧化物累积,并产生高水平的ROS^[59]。其他可调节铁死亡的因素包括铁代谢、脂质代谢酶[如酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)]的活性以及参与细胞应激反应途径(如p53)的基因表达^[65]。在癌症治疗中,抑制胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白系统可诱导铁死亡^[66]。此外,使用铁死亡诱导剂如erastin及RSL3可能成为治疗癌症的一种新方法^[67]。

铁死亡是一种独特且重要的程序性细胞死亡形式,在各种生理过程及疾病状态(包括缺血、癌症及神经退行性变等)中发挥作用^[68]。因此,对铁死亡机制的深入研究,有望为铁死亡及其相关疾病的治疗策略提供新的理论依据。

1.2.9 铜死亡(cuproptosis) 铜死亡是由铜触发的一种新型程序性细胞死亡形式,于2022年由Tsvetkov等^[69]首次描述。“cuproptosis”一词源自拉丁语“cuprum”(意为铜)与希腊语“ptosis”(意为脱落)的组合。不同于其他类型的氧化应激相关细胞死亡(如凋亡、铁死亡及坏死性凋亡),铜死亡的主要特征是由脂酰化线粒体酶的聚集及Fe-S簇蛋白的丢失引起的线粒体应激^[70]。

铜是一种人体必需的微量元素,在各种生物过程中起着至关重要的作用,包括氧的运输、能量产生及抗氧化防御等^[71]。然而,过量的铜可能对细胞或组织有毒,导致铜过载或铜中毒^[72]。铜死亡取决于细胞中铜的含量及三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环酶的脂酰化状态,由两种线粒体蛋白毒性应激通路介导。线粒体基质还原酶铁氧还蛋白1(ferredoxin 1, FDX1)催化艾乐司莫(Elesclomol, ES)-Cu²⁺还原成Cu,并将其释放到线粒体中^[73]。FDX1也被确定为一种新的脂酰化效应子,有助于有毒的脂酰化二氢脂酰胺S-乙酰转移酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)的累积^[74]。Cu与脂酰化

DLAT结合,促进脂酰化DLAT的二硫键依赖性聚集,从而导致有毒的脂酰化DLAT的累积及随后的铜死亡^[69]。此外,Fe-S簇蛋白的FDX1依赖性降解可能也会促进铜死亡。

铜死亡与多种病理状况(包括Menkes病、肝豆状核变性、神经退性疾病、癌症及心血管疾病等)有关。其中,肝豆状核变性是一种常染色体遗传性疾病,其特征是铜在肝、大脑及其他器官中持续积累^[75]。因此,了解铜死亡的潜在机制可能有助于深入了解铜相关疾病的发病机制及治疗方法。

1.2.10 自噬(autophagy) 自噬也称为II型程序性细胞死亡,是细胞通过将受损或老化的细胞器或细胞成分隔离在双膜自噬体中并靶向溶酶体降解的过程^[76]。“autophagy”一词来自希腊语“auto”(意思是自我)与“phagy”(意思是吃或吞),描述了细胞降解及回收其成分的过程^[77]。在正常情况下,自噬有助于维持细胞稳态及回收营养物质,同时可去除有毒的细胞成分^[78]。然而,在某些条件下,如营养剥夺、氧化应激或暴露于细胞毒性物质时,自噬会失调并导致细胞死亡,即自噬性细胞死亡^[79]。哺乳动物中存在3种类型的自噬,即宏自噬(本文称为自噬)、微自噬和分子伴侣介导的自噬^[80]。

激活自噬的第一步是形成隔离膜或吞噬体,后者是一种双层膜结构,用于封存待降解的细胞质成分^[81]。吞噬体的形成需要unc-51样激酶1(unc-51-like kinase 1, ULK1)复合物的作用,该复合物由多种蛋白质组成,包括ULK1、自噬相关基因13(autophagy-related gene13, ATG13)、FAK家族相互作用蛋白200 kD(FAK family interacting protein of 200 kD, FIP200/RB1CC1)及ATG101^[82]。ULK1复合物受多种信号通路[如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路]的调控。在正常情况下,mTOR的激活可抑制ULK1复合物的形成,从而抑制自噬;但在压力或营养缺乏的情况下,mTOR的抑制会促进ULK1复合物形成并启动自噬^[83]。吞噬体膨胀并吞噬待降解的细胞质成分,然后与溶酶体融合形成自溶酶体,其内容物在溶酶体酶的作用下被降解。自噬受复杂的蛋白质网络调控,包括ATG蛋白家族、Bcl-2同源结构域蛋白1(Beclin-1)及微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)^[84]。ATG蛋白参与自噬途径的多个步骤,包括吞噬泡的形成、伸长及闭合^[85]。吞噬泡的形成需要Beclin-1参与,而LC3则可参与吞噬泡的伸长、闭合及自噬体的成熟^[81]。自噬可同时促进细胞存活及死亡^[86]。值得注意的是,在某些情况下,自噬有助于增强癌细胞对化疗的抵抗力;但在其他情况下,自噬可诱导细胞死亡并抑

制肿瘤生长。

近年来,人们对自噬与细胞死亡之间的关系进行了深入研究,揭示了自噬在维持细胞内稳态、抵抗疾病、调控细胞死亡等方面的重要作用。自噬性细胞死亡是一种受监管的细胞死亡形式,其依赖于自噬,只能通过阻断自噬来预防。自噬与各种生理及病理过程(包括癌症、神经退行性变、缺血性损伤及心脏病)有关^[87]。然而,自噬在细胞死亡中的确切作用尚不清楚,因此有必要进一步深入探讨。

1.2.11 溶酶体依赖性细胞死亡(lysosomal-dependent cell death, LCD) LCD又称溶酶体细胞死亡,是由溶酶体膜通透引起的,溶酶体膜通透导致溶酶体酶释放到细胞质中并激活细胞死亡途径^[88];该概念最早是由de Duve^[89]在20世纪80年代提出的。溶酶体是一种含有水解酶的细胞器,对降解细胞内及细胞外的物质至关重要。正常生理条件下,溶酶体在维持细胞稳态中发挥作用;当溶酶体膜受损后,溶酶体水解酶被释放到细胞质中,从而诱导各种细胞死亡的发生^[90]。

LCD可由各种刺激诱导,包括溶酶体pH值的变化、氧化应激及溶酶体诱导剂等。溶酶体水解酶(如组织蛋白酶)被认为是LCD的潜在原因,因为它们可在溶酶体损伤及溶酶体膜定向失稳后通过切割Bid及降解抗凋亡Bcl-2同源物激活溶酶体凋亡途径^[91]。不同的组织蛋白酶负责LCD的启动及执行,具体取决于溶酶体膜通透性的背景。阻断组织蛋白酶的表达或活性可以阻断LCD,然而,由于溶酶体储存了丰富的铁,溶酶体膜通透性增加可导致铁释放到细胞质中,从而促进铁死亡。因此,基于细胞背景的不同,LCD可具有坏死、凋亡、自噬或铁死亡样特征,这增加了该细胞死亡途径的复杂性^[92]。

溶酶体细胞死亡被认为与多种病理状况(如神经退行性疾病、癌症及年龄相关疾病)有关,而抑制溶酶体细胞死亡可能对这些疾病具有治疗潜力。

1.2.12 细胞侵入性死亡(entosis) 细胞侵入性死亡是一种非凋亡细胞死亡程序,涉及一个细胞侵入另一个细胞,导致活细胞被包含在邻近宿主细胞中的瞬时状态。“entosis”源自希腊语“entos”,意为内部,由Overholtzer等^[93]于2007年首次描述。

细胞侵入性死亡由细胞对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的黏附丧失而诱导,通过钙黏蛋白分子形成的黏附连接在相邻上皮细胞之间形成“细胞中细胞”结构而发生。Rho/Rho相关蛋白激酶(Rho/Rho-associated protein kinase, ROCK)信号介导的肌动球蛋白收缩所产生的机械变形是被吞噬细胞或“输家”细胞内化到吞噬细胞或“赢家”细胞的驱动力^[94]。Rho/ROCK/肌动球蛋白途径涉及

Rho家族的鸟苷三磷酸(guanosine triphosphatase, GTP)酶的激活,从而激活下游的效应分子ROCK, ROCK又可激活肌球蛋白II(一种通过与肌动蛋白丝相互作用产生收缩力的运动蛋白)。在细胞侵入性死亡过程中,入侵(被吞噬)的细胞会形成一个富含肌动蛋白的结构,伸入到吞噬细胞的细胞质中^[95],进而肌球蛋白II被吸附到该结构上并使其收缩,从而将入侵细胞拉入吞噬细胞,吞噬细胞内的溶酶体随后将内化的细胞降解^[96]。

在正常发育过程中,细胞侵入性死亡在去除多余细胞及塑造组织和器官方面发挥着重要作用。在癌症中,细胞侵入性死亡已被证实可通过促进邻近细胞的吞噬来促进肿瘤细胞生长及侵袭^[95]。

1.2.13 免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD) ICD也是一种程序性细胞死亡,其中免疫反应是由死亡细胞释放的DAMPs触发的,DAMPs会将免疫细胞吸引到细胞死亡部位。ICD的概念由Guido Kroemer及Laurence Zitvogel领导的小组于2005年首次提出^[97]。

在ICD过程中,垂死的肿瘤细胞表面会表达钙网蛋白,其作用是向树突状细胞及其他吞噬细胞发出“吃我”的信号。这种信号可促进树突状细胞吞噬垂死细胞,从而激活免疫反应。ICD还涉及从死亡细胞中释放DAMPs,如ATP、高迁移率族蛋白B1(high-mobility group protein B1, HMGB1)及热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)^[98]。这些DAMPs可激活树突状细胞及其他免疫细胞,从而促进抗原呈递及免疫激活。此外,效应T细胞释放的 γ 干扰素(IFN- γ)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可吸引并激活其他免疫细胞,包括自然杀伤细胞及巨噬细胞,从而检测到并消灭癌细胞^[99]。

ICD已成为癌症治疗的一种很有前景的策略。它有可能提高化疗及放疗的效果,而化疗及放疗反过来又会诱导癌细胞产生ICD。基于ICD的疗法可促进对癌细胞的免疫反应,为防止癌症复发及转移提供持久的保护。

1.2.14 Parthanatos Parthanatos是一种依赖于PARP的程序性细胞死亡^[99],又称PARP-1依赖性细胞死亡,其名称来源于“PAR”与“thanatos”(希腊语意为“死亡之神”)的组合,反映了PAR聚合物(由PARP1、PARP2及tankyrases合成)介导的细胞死亡在各种病理情况中的作用,由David等^[100]于2009年发现。

Parthanatos由DNA断裂诱导PARP家族创始成员PARP-1的活化引发,也可由各种试剂(如ROS、过氧化氢、过氧亚硝酸盐及烷化剂等)触发。当DNA损伤轻微时,PARP-1可招募DNA损伤修复蛋白来修复

受损的DNA;而当DNA严重受损时则可导致PARP-1过度活化,造成PAR产物聚集^[101]。累积的PAR产物与凋亡诱导因子线粒体相关1(apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 1, AIFM1, 又称AIF)结合,介导AIFM1从线粒体释放并与巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)相互作用,形成AIFM1/MIF复合物,该复合物易位至细胞核,介导DNA片段化,进而导致parthanatos的发生^[102]。

1.2.15 氧死亡(oxeiptosis) 氧死亡是一种由ROS诱导的新型、不依赖于caspase的非炎症性细胞死亡途径,可保护细胞免受ROS或ROS生成物诱导的炎症反应,由Holze等^[103]于2018年首次描述。

氧死亡的特征是Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)/磷酸甘油酸变位酶家族5(phosphoglycerate mutase family 5, PGAM5)/AIFM1信号通路的激活。KEAP1是监测细胞内ROS的主要传感器,可在生理条件下结合细胞质中的核因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2),以ROS依赖性方式在C-末端半胱氨酸残基上被氧化。PGAM5是一种线粒体丝氨酸-苏氨酸磷酸酶,是氧死亡途径的关键下游效应因子,可使AIFM1在Ser116位点去磷酸化。在较低的ROS浓度下,KEAP1被ROS氧化后其构象发生变化,与Nrf2分离并与PGAM5结合。此时,Nrf2进入细胞核并促进抗氧化基因的转录。当产生过量的ROS时,PGAM5从KEAP1中分离并转移到线粒体中,使AIFM1在Ser116位点去磷酸化,从而介导氧死亡的发生^[103]。

与AIFM1介导的caspase非依赖性细胞凋亡及parthanatos不同,去磷酸化的AIFM1介导的氧死亡不需要AIFM1从线粒体易位至细胞核。了解AIFM1的位置及修饰依赖性作用可能有助于研究者区分不同类型的调节性细胞死亡。许多疾病,如过敏、自身免疫性疾病、异体移植排斥、癌症及病原体感染等均会导致ROS的产生,这表明在各种病理条件下都可能引发氧死亡。

1.2.16 碱死亡(alkaliptosis) 碱死亡是近年发现的一种新型pH依赖性细胞死亡形式,由暴露于碱性物质(如氨、氢氧化钠或高pH缓冲液)引发,于2018年由Song等^[104]发现并命名。

JTC801(一种阿片类相关伤害感受素受体1,即OPRL1的选择性拮抗剂)可通过激活核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)依赖性碳酸酐酶9(carbonic anhydrase 9, CA9,一种参与pH值调节的酶)的下调来诱导碱死亡,其具体过程为JTC801募集并激活NF- κ B激酶抑制剂(IKK)蛋白复合物后,IKK蛋白复

合物磷酸化并降解 NF- κ B 抑制剂 α (NFKBIA, 也称为 I κ B α), 导致核因子 κ B 亚基 1(NFKB1, 也称为 p50) 或禽网状内皮组织增生病毒癌基因同源物 A(v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RELA) 原癌基因(NF- κ B 的一个亚基, 主要负责其反式激活功能, 也称为 p65) 发生核易位, 从而调节 NF- κ B 基因表达并下调 CA9, 导致碱死亡的激活^[105]。除磷酸化外, 蛋白乙酰化修饰也在碱死亡的调节中发挥作用。该过程由酰基辅酶 A 合成酶短链家族成员 2(acyl-coenzyme A synthetase short-chain family member 2, ACS2) 介导, 其通过产生乙酰辅酶 A 并导致 NF- κ B 乙酰化及随后的 NF- κ B 途径激活, 促进 PDAC 细胞中的碱死亡^[106]。

碱死亡可有效杀死多种癌细胞, 是一种很有前景的癌症治疗策略, 因为癌细胞内的 pH 值严重失衡, 它们的增殖、转移及代谢适应均取决于其 pH 敏感性^[107]。因此, 针对碱死亡开发的药物可能用于癌症的治疗, 但尚需要进一步的研究来充分了解碱死亡的机制及其在癌症治疗中的潜力。

2 不同类型细胞死亡方式之间相互关联的复杂性

各种细胞死亡方式之间的相互联系是造成细胞死亡复杂性的一个重要因素(附图 1)。坏死性凋亡是一种受调控的细胞坏死形式, 与坏死及凋亡均存在相似之处。此外, 经历副凋亡的细胞表现出凋亡及坏死的形态学及细胞学特征。近期研究表明, 自噬及铁死亡途径以复杂的方式相互作用。自噬可通过消除受损线粒体及过氧化脂质来调节铁死亡过程。然而, 过度或长时间的自噬会诱导铁蛋白降解, 从而引发铁死亡^[108]。

细胞死亡类型受细胞器(如线粒体、溶酶体)及细胞内环境条件(如胞内 pH 值的改变)等多种因素的调控。线粒体在不同类型的细胞死亡(包括细胞凋亡、NETosis、副凋亡、parthanatos 及氧死亡)中发挥着至关重要的作用。线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)可导致细胞色素 C 释放及 caspase 级联反应激活, 从而诱导细胞凋亡^[109]。在经历 NETosis 的细胞中, 线粒体产生线粒体 ROS(mtROS), 而在经历副凋亡的细胞中, Ca²⁺ 从内质网释放导致线粒体 Ca²⁺ 超负荷及线粒体扩张。此外, parthanatos 及氧死亡均涉及 AIFM1 的线粒体释放。

溶酶体也在细胞死亡中发挥着多种作用: 在溶酶体细胞死亡期间, 溶酶体膜通透性增高导致组织蛋白酶的释放, 从而激活细胞凋亡途径^[88]; 在坏死过程中, 溶酶体膜通透性增加导致溶酶体水解酶及 ROS 的释放, 从而造成细胞损伤及炎症^[95]; 在自噬

死亡的细胞中, 溶酶体与自噬体融合以降解细胞成分, 导致自噬性细胞死亡。溶酶体的胞吐作用还可间接诱导细胞焦亡的发生^[110]。

与溶酶体因子类似, ROS 以多种方式诱发细胞死亡, 主要包括细胞凋亡、坏死性凋亡、铁死亡、焦亡及自噬性细胞死亡^[103]。ROS 引起脂质过氧化, 导致铁死亡, 并通过诱导未折叠蛋白的累积而导致内质网应激, 从而触发副凋亡。此外, ROS 在激活 NADPH 氧化酶方面起着至关重要的作用, 而 NADPH 氧化酶是触发 NETosis 所必需的。ROS 的产生也是引发氧死亡的主要原因。此外, 胞质 pH 值的快速增加可诱导溶酶体细胞死亡及碱死亡。

近年来的研究表明, 细胞死亡方式还存在一定的重叠及转换机制。例如, 凋亡、坏死性凋亡及坏死之间的界限并不总是清晰的。当细胞凋亡关键因子 caspase-8 的活性受到抑制时, RIPK1 占主导作用, 从而可介导坏死性凋亡的发生^[111-112]。近期一项研究发现, 炎症过程中微环境的酸性 pH 值可将细胞死亡方式从坏死性凋亡转换为凋亡^[112]。在某些情况下, 当凋亡过程受到抑制或过度激活时, 细胞可能通过坏死途径发生死亡, 而自噬过程的过度激活可导致凋亡或坏死性细胞死亡^[113]。此外, 程序性坏死及焦亡也可通过某些特定的信号通路相互转换。例如, 在免疫细胞或感染的细胞中, 程序性坏死可触发 RIPK3-MLKL-NLRP3-Caspase-1 轴, 导致成熟的 IL-1 β 分泌, 进而介导焦亡的发生^[114]。铁死亡不仅是由细胞内铁离子的累积及脂质过氧化引发的, 还可能与凋亡或坏死过程相互交织^[115]。例如, 在一些病理条件下, 凋亡途径的抑制可能会促使细胞进入铁死亡途径, 而铁死亡的发生也可能引发炎症反应, 进而影响坏死或焦亡的发生^[116]。

总之, 不同类型的细胞死亡方式之间存在关联, 且可通过不同的信号通路及环境因素进行调控, 这凸显了细胞死亡的复杂性。了解不同信号通路之间的相互作用及细胞环境对细胞死亡模式的影响, 对于开发针对细胞死亡通路的治疗策略以治疗各种疾病至关重要。

3 总结与展望

虽然近年来在表征及区分各种形式的细胞死亡方面取得了重大进展, 并增进了研究者对这些细胞死亡形式在健康及疾病中作用的理解。但随着对新型细胞死亡方式及其复杂性的了解越来越深入, 关于细胞死亡的研究变得越来越困难, 尤其是细胞死亡的不同过程通过分子机制相互关联, 在某些情况下可能被共激活, 因此, 用于区分不同类型细胞死亡的分子标志物的特异性变得越来越模糊。此外,

用于抑制特定细胞死亡的药物是否具有足够的特异性是一个持续受到关注的问题。开发具有更高特异性的抑制剂或调节关键基因可能有助于解决抑制剂缺乏特异性的问题。然而,复杂细胞死亡形式的出现表明,仅抑制一种细胞死亡可能不足以达到治疗效果。因此,未来的细胞死亡研究可能需要综合考虑不同的细胞死亡类型。此外,由于细胞死亡的多样化及复杂性,许多问题仍待进一步探索,如不同细胞死亡方式之间的相互关系、调控机制的细节等。相信随着科学技术的不断进步,细胞死亡方式的研究将为人类健康及疾病治疗带来更多的突破及进展。

【附加材料】

附图1见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0836.2025.0317FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Boada-Romero E, Martinez J, Heckmann BL, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 398-414.
- [2] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 742-758.
- [3] 宋宇琪, 杨文明, 魏涛华, 等. 泛调亡的分子机制及其在部分疾病中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(2): 221-231.
- [4] 陈雪莲, 刘琰. 程序性细胞死亡在慢性难愈合创面炎症反应中的作用研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(10): 991-995.
- [5] Murai S, Yamaguchi Y, Shirasaki Y, et al. A FRET biosensor for necroptosis uncovers two different modes of the release of DAMPs[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4457.
- [6] Duan Y, Shan ZC, Pang JJ, et al. ALDH2 in autophagy and cell death: molecular mechanisms and implications for diseases[J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1): 27.
- [7] Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(1): 1-15.
- [8] Li L, Huang HC, He Y, et al. Cell-free DNA in sepsis: from molecular insights to clinical management[J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1): 45.
- [9] Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell death[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(16): 1570-1583.
- [10] Conus S, Simon HU. Cathepsins: key modulators of cell death and inflammatory responses[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(11): 1374-1382.
- [11] Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 135-147.
- [12] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [13] Paludan SR, Reinert LS, Hornung V. DNA-stimulated cell death: implications for host defence, inflammatory diseases and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(3): 141-153.
- [14] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [15] Wajant H. The fas signaling pathway: more than a paradigm[J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1635-1636.
- [16] Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology[J]. *Cell*, 2001, 104(4): 487-501.
- [17] Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6): 420-430.
- [18] Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49-63.
- [19] Ow YP, Green DR, Hao ZY, et al. Cytochrome c: functions beyond respiration[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(7): 532-542.
- [20] Sperandio S, de Belle I, Bredesen DE. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26): 14376-14381.
- [21] Allen TC, Cagle PT, Popper HH. Basic concepts of molecular pathology[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(10): 1551-1556.
- [22] Kim E, Lee DM, Seo MJ, et al. Intracellular Ca²⁺ imbalance critically contributes to paraptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 607844.
- [23] Hetz C, Zhang KZ, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438.
- [24] Hanson S, Dharan A, Jinsha PV, et al. Paraptosis: a unique cell death mode for targeting cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1159409.
- [25] Roychowdhury S, McCullough RL, Sanz-Garcia C, et al. Receptor interacting protein 3 protects mice from high-fat diet-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1518-1533.
- [26] Degtarev A, Huang Z, 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.
- [27] 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.
- [28] Tummers B, Green DR. Caspase-8: regulating life and death[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 76-89.
- [29] 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.
- [30] Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance[J]. *Immunity*, 2013, 38(2): 209-223.
- [31] Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, et al. Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2379.
- [32] Yuan J, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 19-33.
- [33] Liu Z, Nailwal H, Rector J, et al. A class of viral inducer of degradation of the necroptosis adaptor RIPK3 regulates virus-induced inflammation[J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 247-258.e7.
- [34] Gong Y, Fan Z, Luo G, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 100.
- [35] Skulachev VP. Mitochondrial physiology and pathology; concepts

- of programmed death of organelles, cells and organisms[J]. *Mol Aspects Med*, 1999, 20(3): 139-184.
- [36] Hammerling BC, Gustafsson AB. Mitochondrial quality control in the myocardium: cooperation between protein degradation and mitophagy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 75: 122-130.
- [37] Lyamzaev KG, Nepryakhina OK, Saprunova VB, *et al.* Novel mechanism of elimination of malfunctioning mitochondria (mitoptosis): formation of mitoptotic bodies and extrusion of mitochondrial material from the cell[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1777(7/8): 817-825.
- [38] Jangamreddy JR, Los MJ. Mitoptosis, a novel mitochondrial death mechanism leading predominantly to activation of autophagy[J]. *Hepat Mon*, 2012, 12(8): e6159.
- [39] Wallace DC. Mitochondria and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(10): 685-698.
- [40] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [41] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, *et al.* Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11[J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121.
- [42] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, *et al.* Cell death[J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [43] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
- [44] Wei Y, Yang L, Pandeya A, *et al.* Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167301.
- [45] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [46] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [47] Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology[J]. *Biochemistry*, 2020, 85(10): 1178-1190.
- [48] Metzler KD, Goosmann C, Lubojemska A, *et al.* A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(3): 883-896.
- [49] Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, *et al.* Cellular mechanisms of NETosis[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36: 191-218.
- [50] Sollberger G, Choidas A, Burn GL, *et al.* Gasdermin D plays a vital role in the generation of neutrophil extracellular traps[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(26): eaar6689.
- [51] Vorobjeva N, Galkin I, Pletjushkina O, *et al.* Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165664.
- [52] Kwak SB, Kim SJ, Kim J, *et al.* Tumor regionalization after surgery: roles of the tumor microenvironment and neutrophil extracellular traps[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(6): 720-729.
- [53] Karki R, Sharma BR, 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.e17.
- [54] Pan H, Pan J, Li P, *et al.* Characterization of PANoptosis patterns predicts survival and immunotherapy response in gastric cancer[J]. *Clin Immunol*, 2022, 238: 109019.
- [55] Kuriakose T, Man SM, Malireddi RK, *et al.* ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways[J]. *Sci Immunol*, 2016, 1(2): aag2045.
- [56] Zhu P, Ke ZR, Chen JX, *et al.* Advances in mechanism and regulation of PANoptosis: prospects in disease treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1120034.
- [57] Zheng M, Karki R, Vogel P, *et al.* Caspase-6 is a key regulator of innate immunity, inflammasome activation, and host defense[J]. *Cell*, 2020, 181(3): 674-687.e13.
- [58] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [59] Li J, Cao F, Yin HL, *et al.* Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [60] Chen X, Yu C, Kang R, *et al.* Iron metabolism in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226.
- [61] Lyngsie G, Krumina L, Tunlid A, *et al.* Generation of hydroxyl radicals from reactions between a dimethoxyhydroquinone and iron oxide nanoparticles[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10834.
- [62] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424-442.
- [63] Ashraf A, Jeandriens J, Parkes HG, *et al.* Iron dyshomeostasis, lipid peroxidation and perturbed expression of cystine/glutamate antiporter in Alzheimer's disease: Evidence of ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101494.
- [64] Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, *et al.* Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2018, 22(1): 61-66.
- [65] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [66] Jyotsana N, Ta KT, DelGiorno KE. The role of cystine/glutamate antiporter SLC7A11/xCT in the pathophysiology of cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 858462.
- [67] Xu T, Ding W, Ji X, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900-4912.
- [68] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, *et al.* Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [69] 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.
- [70] Tang D, Chen X, Kroemer G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. *Cell Res*, 2022, 32(5): 417-418.
- [71] Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology[J]. *Curr Biol*, 2011, 21(21): R877-R883.
- [72] Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients[J]. *Toxicology*, 2003, 189(1/2): 147-163.
- [73] Zulkifli M, Spelbring AN, Zhang Y, *et al.* FDX1-dependent and independent mechanisms of elesclomol-mediated intracellular copper delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(10): e2216722120.
- [74] Li S, Bu L, Cai L. Cuproptosis: lipoylated TCA cycle proteins-mediated novel cell death pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 158.

- [75] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378.
- [76] Jung S, Jeong H, Yu SW. Autophagy as a decisive process for cell death[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(6): 921-930.
- [77] Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 931-937.
- [78] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, *et al*. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [79] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [80] Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 605-616.
- [81] Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-1721.
- [82] Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation[J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 585-596.
- [83] Jung CH, Ro SH, Cao J, *et al*. mTOR regulation of autophagy[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(7): 1287-1295.
- [84] Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12.
- [85] Nishimura T, Tooze SA. Emerging roles of ATG proteins and membrane lipids in autophagosome formation[J]. *Cell Discov*, 2020, 6(1): 32.
- [86] Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12): 961-967.
- [87] Nah J, Zablocki D, Sadoshima J. The roles of the inhibitory autophagy regulator Rubicon in the heart: a new therapeutic target to prevent cardiac cell death[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(4): 528-536.
- [88] Aits S, Jäättelä M. Lysosomal cell death at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 9): 1905-1912.
- [89] de Duve C. Lysosomes revisited[J]. *Eur J Biochem*, 1983, 137(3): 391-397.
- [90] Zhu SY, Yao RQ, Li YX, *et al*. Lysosomal quality control of cell fate: a novel therapeutic target for human diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 817.
- [91] Boya P, Kroemer G. Lysosomal membrane permeabilization in cell death[J]. *Oncogene*, 2008, 27(50): 6434-6451.
- [92] Tang D, Kang R, Berghe TV, *et al*. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364.
- [93] Overholtzer M, Mailloux AA, Mouneimne G, *et al*. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion[J]. *Cell*, 2007, 131(5): 966-979.
- [94] Kim S, Lee D, Kim SE, *et al*. Entosis: the core mechanism and crosstalk with other cell death programs[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 870-876.
- [95] Durgan J, Florey O. Cancer cell cannibalism: multiple triggers emerge for entosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(6): 831-841.
- [96] Yamada S, James Nelson W. Localized zones of Rho and Rac activities drive initiation and expansion of epithelial cell-cell adhesion[J]. *J Cell Biol*, 2007, 178(3): 517-527.
- [97] Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, *et al*. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12): 1691-1701.
- [98] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, *et al*. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death[J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 54-61.
- [99] Chijioke O, Münz C. Dendritic cell derived cytokines in human natural killer cell differentiation and activation[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 365.
- [100] David KK, Andrabi SA, Dawson TM, *et al*. Parthanatos, a messenger of death[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(3): 1116-1128.
- [101] Robinson N, Ganesan R, Hegedüs C, *et al*. Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos[J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101239.
- [102] Wang YF, An R, Umanah GK, *et al*. A nuclease that mediates cell death induced by DNA damage and poly(ADP-ribose) polymerase-1[J]. *Science*, 2016, 354(6308): aad6872.
- [103] 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.
- [104] Song X, Zhu S, Xie Y, *et al*. JTC801 induces pH-dependent death specifically in cancer cells and slows growth of tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1480-1493.
- [105] Tian C, Liu Y, Li Z, *et al*. Mitochondria related cell death modalities and disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 832356.
- [106] Que D, Kuang F, Kang R, *et al*. ACS2-mediated NF- κ B activation promotes alkaliptosis in human pancreatic cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1483.
- [107] Koltai T. Cancer: fundamentals behind pH targeting and the double-edged approach[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 6343-6360.
- [108] Park W, Wei SB, Kim BS, *et al*. Diversity and complexity of cell death: a historical review[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8): 1573-1594.
- [109] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [110] Jo EK, Kim JK, Shin DM, *et al*. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148-159.
- [111] Gielecińska A, Kciuk M, Yahya EB, *et al*. Apoptosis, necroptosis, and pyroptosis as alternative cell death pathways induced by chemotherapeutic agents? [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6): 189024.
- [112] Montinaro A, Walczak H. Harnessing TRAIL-induced cell death for cancer therapy: a long walk with thrilling discoveries[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 237-249.
- [113] Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, *et al*. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(22): 1771-1777.
- [114] Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 99-114.
- [115] Ai Y, Meng Y, Yan B, *et al*. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(1): 170-179.
- [116] Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(5): 379-395.