

氧化应激与细胞死亡研究进展

赵润荻¹, 陈帅¹, 徐李嘉¹, 王雯^{1,2}

(首都医科大学 1. 基础医学院, 2. 基础临床联合实验室, 北京 100069)

[摘要] 细胞死亡是细胞在生理或病理刺激下, 结构破坏、代谢停止与功能不可逆丧失并最终解体消亡的生命终止过程, 经典的细胞死亡形式包括凋亡、自噬性细胞死亡、细胞焦亡和铁死亡等。氧化应激是指机体活性氧产生与清除失衡, 导致活性氧过量积累, 进而引发细胞损伤的过程。近年来, 大量研究表明氧化应激与多种细胞死亡方式密切相关, 包括凋亡、自噬、焦亡、铁死亡、双硫死亡、氧死亡以及免疫原性死亡等。本文针对各类细胞死亡形式与氧化应激的相关研究进展进行综述。

[关键词] 细胞死亡; 活性氧; 氧化应激; 凋亡; 铁死亡

[中图分类号] R363 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-7783(2026)04-0356-07

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y250094

[引用格式] 赵润荻, 陈帅, 徐李嘉, 等. 氧化应激与细胞死亡研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2026, 36(4): 356-362, 368.

细胞死亡是细胞因受严重损伤而累及胞核时, 呈现代谢停止、结构破坏和功能丧失等不可逆性变化^[1]。活性氧是指在生物体内与氧代谢有关的、含氧自由基和易形成自由基的过氧化物的总称^[2]。当活性氧蓄积至无法代谢平衡时, 细胞发生氧化应激, 导致细胞损伤或死亡, 从而引起疾病的发生。

经典的细胞死亡形式包括凋亡、自噬性细胞死亡、细胞焦亡和铁死亡等, 已证明与氧化应激密切相关; 同时近年来一些新发现的细胞死亡形式如双硫死亡、氧死亡以及免疫原性死亡, 其关键机制之一亦为氧化应激^[3]。本文针对各类细胞死亡形式与氧化应激的相关研究进展进行综述。

1 经典的细胞死亡形式与氧化应激

细胞凋亡、细胞焦亡与细胞自噬是最先发现与氧化应激相关的细胞死亡形式, 并且相关机制已然明确^[4]。

1.1 细胞凋亡与氧化应激

细胞凋亡通常发生在发育和衰老过程中, 是维持组织细胞群稳态的一种机制^[5]。脂质过氧化在细胞凋亡中起到重要作用^[6]。脂质过氧化产物与膜受体和转录因子/阻遏物相互作用, 诱导细胞凋亡^[7]。活性氧通过诱导线粒体膜上心磷脂的过氧化^[8], 触发线粒体通透性转换孔的开放, 从而释放细胞色素 C 和其他促凋亡因子激活 Caspase 级联反

应, 导致细胞凋亡^[9]。

近来研究发现, 线粒体自噬可以抑制细胞凋亡, 并且在肌细胞分化中起重要作用^[10]。自噬和线粒体自噬在肌母细胞中主要通过清除受损或不必要的线粒体, 防止线粒体介导凋亡信号传导^[10]。自噬缺陷会导致线粒体氧化应激增加, 激活 Caspase-9 和 Caspase-3, 从而引发凋亡, 最终损害肌生成^[11]。自噬缺陷的肌母细胞表现出更强的 Caspase-3 和 Caspase-9 活性, 以及线粒体膜电位降低、线粒体通透性转换孔形成增加, 从而导致线粒体释放细胞色素 C 和凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF), 进一步激活凋亡通路^[12]。同时, 自噬缺陷导致活性氧和 4-羟基壬烯醛增加, 加剧氧化损伤^[13]。抑制 Caspase-9 和 Caspase-3 活性可以明显缓解该现象, 可作为治疗肌肉疾病如肌萎缩、肌营养不良的新思路^[12]。

此外, 细胞凋亡还与多种疾病有着密切关系。例如, 氧化应激导致神经细胞线粒体功能障碍和内质网应激, 促进细胞凋亡和神经退行性变, 从而导致阿尔茨海默病的发生^[14]; 在酒精性肝病中, 脂质积累可导致蛋白稳态失衡, 引发内质网应激, 进而激活未折叠蛋白反应, 而未折叠蛋白反应持续存在会进一步导致炎症加剧以及肝细胞凋亡^[15]。由此可见, 通过抑制氧化应激或内质网应激的发生可为上述疾病治疗提供新的思路。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (32471233); 北京市自然科学基金资助项目 (7242005); 首都医科大学本科生科研创新项目 (XSKY2025020)

[作者简介] 赵润荻 (2003—), 女, 本科生; 王雯 (通信作者), 教授, 博士生导师, E-mail: wangwen@ccmu.edu.cn

1.2 细胞焦亡与氧化应激

细胞焦亡是一种由多种刺激引起的程序性细胞死亡^[16-17],主要通过活性氧激活 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎性体实现。研究表明,内皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 是一种介导细胞焦亡的关键蛋白^[18]。在细胞焦亡过程中, Gasdermin D 的 N 端片段 (GSDMD-NT) 迅速破坏线粒体内膜和外膜,导致线粒体功能紊乱,包括活性氧生成增加、线粒体膜电位丧失、氧化磷酸化减弱以及线粒体 DNA 和蛋白质的释放^[19]。与此同时,线粒体活性氧通过促进线粒体外膜心磷脂的外露,可进一步放大 GSDMD-NT 所导致的线粒体损伤,从而导致细胞焦亡^[20]。

GSDMD 介导的焦亡和下游炎症是对抗刺激和感染的重要自我保护机制^[21]。研究表明, GSDMD-NT 寡聚化并形成膜孔,导致炎症因子如 IL-1 β 、IL-18 释放^[22]。大量膜孔的形成破坏了膜的完整性,导致溶解性细胞死亡和细胞质内容物的释放,从而放大炎症信号^[23]。GSDMD 异常活化可引起持续性炎症反应,例如过度炎症和细胞因子风暴是 COVID-19 组织损伤和器官衰竭的主要原因,而 GSDMD 作为细胞因子风暴上游的调节蛋白,是治疗 COVID-19 组织损伤的潜在靶点^[24]。

1.3 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 依赖性细胞死亡与氧化应激

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 [poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1] 依赖性细胞死亡是一种由于活性氧激活 PARP-1 受体从而导致 DNA 损伤而造成的细胞死亡形式^[25]。PARP-1 过度激活可导致聚 ADP-核糖 [poly (ADP-ribose), PAR] 积累^[26],同时消耗大量的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)^[16]。NAD⁺ 是 PAP 合成的直接底物,也是三羧酸循环、糖酵解和戊糖磷酸途径等氧化还原反应的辅助因子^[25]。细胞内 NAD⁺ 水平升高可以部分保护细胞免受 PARP-1 介导的细胞死亡,可通过抑制 PARP-1 活性或支持能量代谢等多种机制实现^[27]。与此同时, PAR 从线粒体向细胞核转移可致 AIF 释放^[28]。AIF 在细胞质内与巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 形成 AIF-MIF 复合物,其核转运可致染色质凝结和 DNA 碎片,从而导致细胞死亡^[29]。

2 铁死亡与氧化应激

铁死亡是一种非凋亡性的细胞死亡模式,于 2012 年首次报道^[30],其特征是磷脂膜的铁依赖性氧化修饰^[31],伴有脂质的过氧化以及铁的大量累积^[32]。铁死亡并不具有典型坏死的形态学特征,如细胞器、细胞质肿胀和细胞核破裂等现象^[33],其最明显的变化为细胞内谷胱甘肽 (GSH) 的耗竭和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的活性降低^[31]。然而, GPX4 催化的还原反应并不能代谢脂质过氧化物,而是依靠 Fe²⁺ 依赖的类芬顿反应氧化脂质,从而产生大量的活性氧,促进细胞铁死亡^[34]。

2.1 铁死亡机制

铁死亡机制较为复杂,涉及多种分子以及信号通路,例如线粒体途径、Xc⁻ 系统、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 和芬顿反应等,且通常与活性氧相关^[31]。

2.1.1 线粒体途径 在线粒体途径中,线粒体是活性氧的主要来源,同时也是铁代谢的中心,负责 Fe²⁺ 的吸收、储存与利用^[35]。活性氧在线粒体氧化磷酸化过程中可产生大量超氧阴离子 (O₂⁻)^[36]。研究表明,线粒体中产生的活性氧可诱发细胞铁死亡^[16]。铁死亡时,线粒体电子传递链 (尤其是复合物 I 和 III) 活性增强,导致电子泄漏,生成 O₂⁻,进而转化为 H₂O₂ 和 $\cdot$ OH^[37]。活性氧可攻击细胞膜上的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA),进而引发脂质过氧化链式反应,导致细胞死亡^[6]。

在顺铂诱导的急性肾损伤小鼠模型中,线粒体表现为外膜破裂、嵴消失和空泡化,从而导致活性氧释放和 Fe²⁺ 积累,进而触发铁死亡^[38]。在线粒体中存在 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)-Parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶 (Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PARK2) 通路可通过清除受损线粒体,减少活性氧积累和铁死亡^[39]。PINK1/PARK2 敲除小鼠表现出更严重的铁死亡和肾功能损伤,所以增强 PINK1-PARK2 或 Bcl-2 相互作用蛋白 3 (BNIP3) 通路可能成为治疗急性肾损伤的新策略^[38]。

2.1.2 Xc⁻ 系统 Xc⁻ 系统是一种广泛分布在磷脂双分子层中的氨基酸反向转运蛋白。抑制系统 Xc⁻ 活性可阻碍 GSH 吸收,进而干扰 GPX4 合成^[40]。GSH 是 GPX4 的必需辅助因子, GPX4 可将脂质过

氧化物还原为无毒的脂质醇,从而抑制铁死亡^[33]。所以,抑制 Xc^- 系统将引发 GPX4 活性下降,细胞抗氧化能力减弱,导致脂质活性氧积累,最终引发氧化损伤。当 GSH 缺乏时, Xc^- 系统抑制仍可能通过其他途径(如黄素相关脱氢酶 1-辅酶 Q10 氧化还原系统)影响铁死亡,但 Xc^- -GSH-GPX4 轴仍是最经典的通路^[41]。

Xc^- 系统中有一关键转录因子为巨核细胞白血病因子 1 (megakaryoblastic leukemia 1, MKL-1)^[42], MKL-1 通过结合溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 和溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 的启动子区域,促进其转录,从而增强 Xc^- 系统活性。MKL-1 在胃癌组织中高表达,抑制 MKL-1 表达可增强细胞对铁死亡诱导剂(如 Erastin)的敏感性^[43]。在裸鼠移植瘤模型中,敲低 MKL-1 显著增强 Erastin 的抗肿瘤效果,表现为肿瘤体积缩小、脂质活性氧水平升高,也为肿瘤治疗提供新思路^[44]。

2.1.3 NOX NOX 家族包含 7 个成员 (NOX1-5、DUOX1/2),它们通过跨膜电子传递产生膜相关活性氧,参与多种细胞过程,包括细胞死亡的调控^[45]。NOX 过表达可显著加剧 Fe^{2+} 对细胞的毒性^[45]。NOX 活性可受到多种调节因素的影响,例如抑癌基因 $p53$ ^[46]。 $p53$ 缺失促使细胞膜上二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 聚集,进而与 NOX1 结合形成复合物,最终引发铁死亡^[47]。同时,NOX2 也可通过产生过量的活性氧促进脂质过氧化,从而触发铁死亡^[45]。在急性高三酰甘油血症性胰腺炎模型小鼠中,NOX2 表达显著上调,与铁死亡标志物(如 GSH 和 GPX4 降低)呈负相关^[46]。使用 NOX2 抑制剂 Vas2870 (Vas) 后,铁死亡被抑制,表现为 Fe^{2+} 水平下降,GPX4 表达恢复,同时胰腺、肺和肾脏的炎症损伤减轻^[46],可为疾病治疗提供新的思路。

2.1.4 芬顿反应 芬顿反应是 H_2O_2 与 Fe^{2+} 混合溶液使多种有机物转化为无机态的过程,活性氧是其中不可缺少的诱因^[48]。在铁死亡过程中,铁蛋白自噬致游离 Fe^{2+} 释放,进而与活性氧结合发生芬顿反应致细胞有机成分受损,从而导致细胞死亡^[49]。该过程在肿瘤微环境中尤为显著,因为肿瘤微环境具有弱酸性和高 H_2O_2 的特点,所以铁死亡在癌症治疗中具有潜力,尤其对化疗耐药的骨肉瘤等^[50]。

2.2 铁死亡发生的主要部位

细胞膜是铁死亡氧化应激反应中的主要部位。

脂质过氧化物的积累抑制细胞膜上的抗氧化防御系统,同时导致 Fe^{2+} 依赖性活性氧的积累,活性氧与 PUFA 反应并破坏细胞膜的完整性^[31]。PUFA 分解的具体途径目前尚不明确,但有研究报道长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 起正调节作用^[51]。ACSL4 可通过将长链脂肪酸转化为酰基辅酶 A 酯进而激活长链脂肪酸,促进其进入代谢途径^[52]。

花生四烯酸脂氧合酶 (arachidonate lipoxygenase, ALOX) 是催化 PUFA 氧化的氧化酶,通过将氢过氧基 ($-OOH$) 引入脂肪酸链进而引发脂质过氧化^[53]。ALOX 有多种分型,其中 ALOX15 起主要作用,其与磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (PEBP1) 结合形成催化复合物,可高效地催化 PUFA-PE 的过氧化反应,诱导铁死亡,破坏细胞膜的稳定性^[53]。最新研究表明,参与药物代谢的细胞色素 P450 也可导致细胞的脂质过氧化^[54]。细胞色素 P450 可通过将氧基团引入脂肪酸链进而催化脂质过氧化,产生脂质氢过氧化物和 4-HNE (一种已知的铁死亡介导体) 从而导致铁死亡的发生^[55]。

3 双硫死亡与氧化应激

SLC7A11 在葡萄糖剥夺条件下诱导细胞死亡的方式称为双硫死亡^[56]。二硫化物的过度累积可诱导细胞产生二硫化物应激,从而产生细胞毒性,导致细胞死亡^[57]。早期研究表明,双硫死亡可能与 ATP 耗尽有关系^[57]。在葡萄糖饥饿情况下,细胞中 ATP 水平大幅下降,同时伴有 SLC7A11 过表达^[58]。但由于 SLC7A11 过表达也具有恢复 ATP 水平的能力,因此 ATP 的减少并非由双硫死亡引起^[59]。

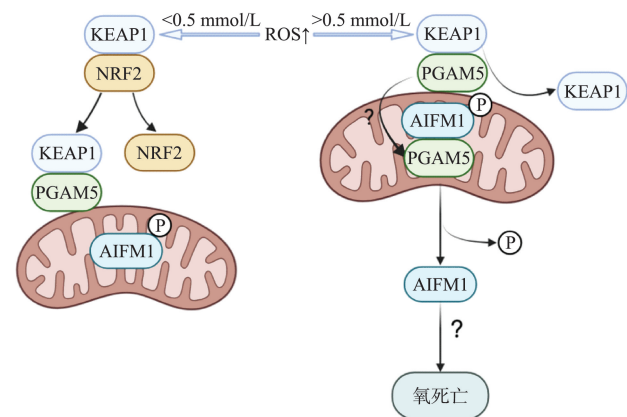
NADPH 是机体抗氧化系统中的重要组成部分,其含量过低,则引发氧化应激损伤^[60]。生理条件下,NADPH 自身的还原能力足以抵抗机体由双硫应激导致的细胞损伤,且可以维持细胞稳态^[59]。然而,在葡萄糖饥饿的环境中,磷酸戊糖途径受到抑制,NADPH 产生减少,与此同时 SLC7A11 介导的胱氨酸摄取可进一步消耗细胞内 NADPH,导致 NADPH 耗竭^[60]。NADPH 不再具有还原二硫化物的能力,导致二硫化物过度累积^[61]。BRCA1 相关蛋白 1 (BRCA1-associated protein 1, BAP1) 是一种新型肿瘤抑制因子,通过去泛素化组蛋白 H2A 的单泛素化修饰并调控后续基因转录发挥抑癌作用^[62]。BAP1 高表达细胞表现出较低的 $NADP^+/NADPH$ 比例,通过维持 NADPH 水平来抵抗双硫死亡^[63]。

在氧化应激反应中,已知 GSH 通过谷胱甘肽化与氧化还原敏感蛋白中的半胱氨酸残基形成混合二硫键^[64]。通过对葡萄糖饥饿以及非饥饿条件下的 GSH 抗体进行分析,发现葡萄糖饥饿是 SLC7A11 过表达细胞谷胱甘肽化的必要条件^[65]。

与此同时,双硫死亡机制的发现也为癌症,如膀胱癌、直肠癌^[66]等相关治疗提供了新思路^[67]。应用葡萄糖转运受体抑制剂如 AY-876 和 KL-11743 通过阻断葡萄糖摄取,可选择性诱导癌细胞的双硫死亡,抑制肿瘤生长^[68]。此外,SLC7A11 介导的胱氨酸摄取是双硫死亡的关键驱动因素,抑制胱氨酸的活性或许也可成为抑制肿瘤生长的策略之一,具体方法有待进一步研究^[56]。

4 氧死亡与氧化应激

氧死亡是一种活性氧依赖性的新型细胞死亡形式,于 2018 年首次发现^[69],其依赖 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)启动细胞死亡进程,并通过磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5)去磷酸化线粒体凋亡诱导因子 1 (apoptosis-inducing factor mitochondrion-associated 1, AIFM1),最终诱导细胞死亡^[69]。即依赖于一条新的信号通路——KEAP1-PGAM5-AIFM1 (图 1)^[70]。



KEAP1: Kelch 样 ECH 相关蛋白 1; ROS: 活性氧; NRF2: 核转录因子 E 相关因子 2; PGAM5: 磷酸甘油酸变位酶 5; AIFM1: 线粒体凋亡诱导因子 1; P: 磷酸化

图 1 氧死亡 KEAP1-PGAM5-AIFM1 信号通路

KEAP1 是活性氧传感器,具有浓度依赖性,活性氧可氧化其中含有羧基末端的半胱氨酸残基,导致蛋白质构象改变,释放核转录因子 E 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, NRF2),从而刺激细胞保护性活性氧清除基因的表达^[71]。研究表明,KEAP1 缺失反而提高活性氧处理细胞的存活

率,同时敲除 KEAP1 和 NRF2 并不能逆转这种促存活效应^[72]。由此表明,KEAP1 除了通过激活 NRF2 发挥细胞保护作用外,还具有在高活性氧水平细胞内促进细胞死亡的双重功能^[72],但具体机制尚不明确。PGAM5 是多种细胞死亡途径的交汇点,其与活性氧诱导的细胞死亡相关^[73]。PGAM5 与 KEAP1 在线粒体膜结合并发挥作用,但结合机制尚不明确。

在 KEAP1-PGAM5-AIFM1 信号调节通路中,PGAM5 可募集并激活发动蛋白相关蛋白 1 (dynamin related protein 1, Drp1),进而导致线粒体碎片化,引发细胞坏死^[73]。PGAM5 可通过结合 FUN14 结构域包含蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)并对其去磷酸化,从而促进自噬小体进入线粒体,进而诱导线粒体自噬^[74]。

AIFM1 基因位于 X 染色体^[69],是 PGAM5 调节氧死亡的下游因子。正常生理条件下,PGAM5 和 AIFM1 均位于线粒体膜,在较低的活性氧水平 (0.1~0.5 mmol/L) 下,细胞会发生氧化应激,导致 KEAP1 与 NRF2 解离,并与 PGAM5 结合^[70];当活性氧浓度升高 (超过 0.5 mmol/L) 时,PGAM5 与 KEAP1 分离,并从线粒体外膜脱离,进入游离状态^[70]。但 AIFM1 与 PGAM5 的结合机制尚不明确^[70]。研究表明,PGAM5 可将 AIFM1 第 116 位丝氨酸 (Ser116) 残基去磷酸化,若 Ser116 发生突变转化为丙氨酸则会自发诱导细胞氧死亡^[69]。

此外,氧死亡同样可为肿瘤治疗提供新的思路。KEAP1 在多种癌症 (例如肝细胞癌、非小细胞肺癌^[72]) 中突变或表达沉默,可能导致氧死亡功能失调,促进肿瘤细胞存活,所以提升 KEAP1 的活性可能增强活性氧诱导的肿瘤细胞死亡 (如药物 BZL101 通过 AIFM1 依赖的方式诱导癌细胞死亡)^[72]。

5 免疫原性细胞死亡与氧化应激

免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 首次在 2005 年提出^[73]。ICD 是一种特殊类型的细胞死亡方式,其核心特征是死亡细胞可释放特定信号分子,激活宿主的适应性免疫系统,从而触发针对死亡细胞来源抗原 (如肿瘤抗原或病原体抗原) 的特异性免疫反应^[73]。抑制 AMP 相关激酶家族 (novel AMP-related kinase, NUA) 家族激酶 1 (NUAK family kinase 1, NUA1) 可通过活性氧介导的内质网应激而触发 ICD^[74]。活性氧主要通过改变内质网驻留的 Ca^{2+} 通道以及促进脂质过氧化反应引起蛋白质折叠,进而诱发内质网应激导致 ICD

的发生^[74]。

ICD 主要发生于肿瘤细胞中^[75]。目前已有的多种抗癌治疗,如 γ -照射、化疗、免疫疗法和光动力疗法均可引起 ICD^[76]。这些死亡凋亡细胞呈现出特定的损伤相关分子模式,包括钙网蛋白易位至质膜、ATP 从胞质分泌至细胞外间隙等^[77]。损伤相关分子模式主要促使树突状细胞募集至肿瘤部位,并吞噬肿瘤细胞^[76]。随后,成熟的树突状细胞将抗原呈递给肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞,最终导致细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞^[76]。

6 总结及展望

综上所述,氧化应激通过活性氧的过度积累,与细胞死亡、细胞焦亡、PARP-1 依赖性细胞死亡、铁死亡、双硫死亡、氧死亡以及 ICD 等多种细胞死亡形式密切相关,在多种生理及病理生理过程中,如脏器炎症损伤以及癌症发生中起重要作用。尽管当前研究已揭示部分相关的分子通路,但仍有许多机制尚未明晰。明确这些细胞死亡形式与氧化应激的关系有助于为临床相关疾病的防治寻找新思路及干预靶点。同时,一些最新发现的细胞死亡形式如铜死亡^[78]、氮死亡^[79]和钠死亡^[80]等发生机制与氧化应激的关系也有待进一步探究。

[参考文献]

[1] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death[J]. Cell, 2024, 187(2): 235-256.

[2] Ferreira CA, Ni D, Rosenkrans ZT, et al. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials[J]. Nano Res, 2018, 11(10): 4955-4984.

[3] Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(12): 2977-2992.

[4] Slater AF, Stefan C, Nobel I, et al. Signalling mechanisms and oxidative stress in apoptosis[J]. Toxicol Lett, 1995, 82/83: 149-153.

[5] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516.

[6] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019(1): 5080843.

[7] Elkin ER, Harris SM, Loch-Carusio R. Trichloroethylene metabolite S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cysteine induces lipid peroxidation-associated apoptosis via the intrinsic and

extrinsic apoptosis pathways in a first-trimester placental cell line[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 338: 30-42.

[8] Zhong H, Xiao M, Zarkovic K, et al. Mitochondrial control of apoptosis through modulation of cardiolipin oxidation in hepatocellular carcinoma: a novel link between oxidative stress and cancer[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 102: 67-76.

[9] Méndez-Armenta M, Nava-Ruiz C, Juárez-Rebollar D, et al. Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 293689.

[10] Baechler BL, Bloemberg D, Quadrilatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation[J]. Autophagy, 2019, 15(9): 1606-1619.

[11] McMillan EM, Quadrilatero J. Autophagy is required and protects against apoptosis during myoblast differentiation[J]. Biochem J, 2014, 462(2): 267-277.

[12] Goldstein JC, Waterhouse NJ, Juin P, et al. The coordinate release of cytochrome c during apoptosis is rapid, complete and kinetically invariant[J]. Nat Cell Biol, 2000, 2(3): 156-162.

[13] Qiao Z, Xu Z, Xiao Q, et al. Dysfunction of ATG7-dependent autophagy dysregulates the antioxidant response and contributes to oxidative stress-induced biological impairments in human epidermal melanocytes[J]. Cell Death Discov, 2020, 6: 31.

[14] Qin C, Bai L, Li Y, et al. The functional mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of animal models with Alzheimer's disease: crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 90.

[15] Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsis K, et al. Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE^(-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 818.

[16] Zheng D, Liu J, Piao H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1039241.

[17] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(8): 588-606.

[18] Miao R, Jiang C, Chang WY, et al. Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer

- membranes accelerates and enhances pyroptosis [J]. *Immunity*, 2023, 56(11): 2523–2541. e8.
- [19] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85–100.
- [20] Merrick BA, Dhungana S, Williams JG, et al. Proteomic profiling of S-acylated macrophage proteins identifies a role for palmitoylation in mitochondrial targeting of phospholipid scramblase 3 [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(10): M110.006007.
- [21] Dai Z, Liu WC, Chen XY, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis: mechanisms, diseases, and inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178662.
- [22] Volchuk A, Ye A, Chi L, et al. Indirect regulation of HMGB1 release by gasdermin D [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4561.
- [23] de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 146–161.
- [24] Yap JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and pyroptosis as therapeutic targets for COVID-19 [J]. *J Immunol*, 2020, 205(2): 307–312.
- [25] Robinson N, Ganesan R, Hegedűs C, et al. Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101239.
- [26] Wang Y, 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.
- [27] Alano CC, Tran A, Tao R, et al. Differences among cell types in NAD⁺ compartmentalization: a comparison of neurons, astrocytes, and cardiac myocytes [J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(15): 3378–3385.
- [28] Wang Y, Kim NS, Haince JF, et al. Poly (ADP-ribose) (PAR) binding to apoptosis-inducing factor is critical for PAR polymerase-1-dependent cell death (parthanatos) [J]. *Sci Signal*, 2011, 4(167): ra20.
- [29] Jiang HY, Yang Y, Zhang YY, et al. The dual role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in modulating parthanatos and autophagy under oxidative stress in rat cochlear marginal cells of the stria vascularis [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 361–370.
- [30] Wang Y, Wu S, Li Q, et al. Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases and strokes [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(24): e2300325.
- [31] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [32] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [33] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [34] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180–1191.
- [35] Liu Y, Lu S, Wu LL, et al. The diversified role of mitochondria in ferroptosis in cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 519.
- [36] Dai E, Chen X, Linkermann A, et al. A guideline on the molecular ecosystem regulating ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9): 1447–1457.
- [37] Kussmaul L, Hirst J. The mechanism of superoxide production by NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) from bovine heart mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(20): 7607–7612.
- [38] Lin Q, Li S, Jin H, et al. Mitophagy alleviates cisplatin-induced renal tubular epithelial cell ferroptosis through ROS/HO-1/GPX4 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1192–1210.
- [39] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 9–14.
- [40] Liu MR, Zhu WT, Pei DS. System Xc⁻: a key regulatory target of ferroptosis in cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1123–1131.
- [41] Saini KK, Chaturvedi P, Sinha A, et al. Loss of PERK function promotes ferroptosis by downregulating SLC7A11 (System Xc⁻) in colorectal cancer [J]. *Redox Biol*, 2023, 65: 102833.
- [42] Xiang Y, Wang J, Li JP, et al. MKL-1 is a coactivator for STAT5b, the regulator of Treg cell development and function [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 107.
- [43] Dai ZT, Wu YL, Li XR, et al. MKL-1 suppresses ferroptosis by activating system Xc⁻ and increasing glutathione synthesis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(14): 4457–4475.
- [44] Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85–89.
- [45] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic

- lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285–296.
- [46] Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692–1704.
- [47] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038–7050.
- [48] Zhang H, Ma W, Wang Z, et al. Self-supply oxygen ROS reactor via Fenton-like reaction and modulating glutathione for amplified cancer therapy effect[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(14): 2509.
- [49] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425–1428.
- [50] Song Q, Zhang Y, Hu H, et al. Augment of ferroptosis with photothermal enhanced Fenton reaction and glutathione inhibition for tumor synergistic nano-catalytic therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 11923–11940.
- [51] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81–90.
- [52] 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.
- [53] Chu B, Kon N, Chen D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579–591.
- [54] Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302–309.
- [55] Yan B, Ai Y, Sun Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355–369. e10.
- [56] Liu X, Olszewski K, Zhang Y, et al. Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(4): 476–486.
- [57] Joly JH, Delfarah A, Phung PS, et al. A synthetic lethal drug combination mimics glucose deprivation-induced cancer cell death in the presence of glucose[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(5): 1350–1365.
- [58] El Mjiyad N, Caro-Maldonado A, Ramfrez-Peinado S, et al. Sugar-free approaches to cancer cell killing[J]. *Oncogene*, 2011, 30(3): 253–264.
- [59] Zheng P, Zhou C, Ding Y, et al. Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 103.
- [60] 陈颖, 黄昊, 汤红峰, 等. NADPH 氧化酶在人真皮成纤维细胞氧化应激损伤中的作用[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(3): 391–395.
- [61] Liu Y, Li S, Wu Y, et al. Molecular signatures of disulfidptosis: interplay with programmed cell death pathways and therapeutic implications in oncology[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 66.
- [62] Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression[J]. *Oncogene*, 1998, 16(9): 1097–1112.
- [63] Wang J, Wang M, Wu S, et al. Tumor suppressor BAP1 suppresses disulfidptosis through the regulation of SLC7A11 and NADPH levels[J]. *Oncogenesis*, 2024, 13: 31.
- [64] Li HM, Yang JG, Liu ZJ, et al. Blockage of glycolysis by targeting PFKFB3 suppresses tumor growth and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 7.
- [65] Liu X, Nie L, Zhang Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404–414.
- [66] 张本常, 王泽宇, 苟红艳, 等. 铁死亡与双硫死亡在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2026, 36(1): 114–123.
- [67] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347–364.
- [68] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599–620.
- [69] 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.
- [70] 肖庆澳, 夏旋. 氧死亡: 一种新型调节性细胞死亡[J]. *生命的化学*, 2021, 41(2): 223–230.
- [71] Nguyen T, Sherratt PJ, Nioi P, et al. Nrf2 controls constitutive and inducible expression of ARE-driven genes through a dynamic pathway involving nucleocytoplasmic shuttling by Keap1[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(37): 32485–32492.

Pract, 2016, 22(4): 420–426.

[33] Song Y, Xu C, Shao S, et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis *via* SREBP-2/HNF-4 α /CYP7A1 axis[J]. J Hepatol, 2015, 62(5): 1171–1179.

[34] Kube I, Tardio LB, Hofmann U, et al. Hypothyroidism increases cholesterol gallstone prevalence in mice by elevated hydrophobicity of primary bile acids [J]. Thyroid, 2021, 31(6): 973–984.

[35] Scappaticcio L, Longo M, Maiorino MI, et al. Abnormal liver blood tests in patients with hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis[J]. Thyroid, 2021, 31(6): 884–894.

[36] Farrell J, Khokhar I, Altomare J. S5544 autoimmune collision: severe liver injury in thyroid storm with overlapping Grave’s disease and autoimmune hepatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(10S2): S1182–S1183.

[37] Vargas-Beltran AM, Armendariz-Pineda SM, Martínez-Sánchez FD, et al. Interplay between endocrine disorders and liver dysfunction: mechanisms of damage and therapeutic approaches [J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(32): 108827.

[38] Liu X, Xu B, Zeng Y, et al. Case report: severe cholestatic jaundice associated with hyperthyroidism treated with methimazole [J]. Medicine, 2023, 102(45): e35972.

[39] Ezhilarasan D. Thyromimetics and MASLD: unveiling the novel molecules beyond resmetirom[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40(2): 367–378.

[40] Hatzigelaki E, Paschou SA, Schön M, et al. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations [J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(11): 755–768.

[41] Lee J, Kwak J, Kim MH, et al. Association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the risk of thyroid cancer: a nationwide cohort study[J]. Korean J Intern Med, 2025, 40(5): 813–822.

[42] Dobre MZ, Virgolici B, Cioarcă-Nedelcu R. Lipid hormones at the intersection of metabolic imbalances and endocrine disorders [J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(7): 565.

[43] Ayesh H, Beran A, Suhail S, et al. Efficacy and safety of resmetirom in MASLD and MASH: network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2025, 36(1): 3–11.

[44] Ratzu V, Scanlan TS, Bruinstroop E. Thyroid hormone receptor- β analogues for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) [J]. J Hepatol, 2025, 82(2): 375–387.

[45] Chng CL, Goh GBB, Yen PM. Metabolic and functional cross talk between the thyroid and liver[J]. Thyroid, 2025, 35(6): 607–623.

[46] 崔德慧, 张丽明. TSH、FT4、IL-12 及 sICAM-1 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中表达水平及意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(6): 762–764.

[收稿日期] 2025-06-28 [编辑] 郭欣

(上接第 362 页)

[72] Scaturro P, Pichlmair A. Oxeiptosis—a cell death pathway to mitigate damage caused by radicals [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(7): 1191–1193.

[73] Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-inducing factor (AIF) in physiology and disease: the tale of a repented natural born killer[J]. EBioMedicine, 2018, 30: 29–37.

[74] Gui L, Chen K, Yan J, et al. Targeting the mevalonate pathway potentiates NUA1K1 inhibition-induced immunogenic cell death and antitumor immunity[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(2): 101913.

[75] Ahmed A, Tait SWG. Targeting immunogenic cell death in cancer[J]. Mol Oncol, 2020, 14(12): 2994–3006.

[76] Mishchenko T, Mitroshina E, Balalaeva I, et al. An emerging role for nanomaterials in increasing immunogenicity of cancer cell death [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871(1): 99–108.

[77] Showalter A, Limaye A, Oyer JL, et al. Cytokines in immunogenic cell death: Applications for cancer immunotherapy[J]. Cytokine, 2017, 97: 123–132.

[78] 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.

[79] Zhang H, Liu J, Yuan W, et al. Ammonia-induced lysosomal and mitochondrial damage causes cell death of effector CD8⁺ T cells[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(11): 1892–1902.

[80] Fu W, Wang J, Li T, et al. Persistent activation of TRPM4 triggers necrotic cell death characterized by sodium overload [J]. Nat Chem Biol, 2025, 21(8): 1238–1249.

[收稿日期] 2025-06-16 [编辑] 刘星星