综　述

细胞调节性死亡及其机制的研究

王　刚[1,2,3]，杨飞飞[3]，罗　茂[1,2]
1.西南医科大学 药物研究中心（泸州 646000）；2.西南医科大学 心血管药理系（泸州 646000）；
3.重庆医科大学 药理系（重庆 400016）

【摘　要】细胞死亡是生物体的基本生理过程，包含从胚胎发育、器官维持和衰老扩展到免疫反应和自身免疫的协调，包含意外细胞死亡（accidental cell death，ACD）和调节性细胞死亡（regulated cell death，RCD）等不同方式的细胞死亡。越来越多的新的非凋亡形式被确定，已经被称为RCD的不同形式，预示着这一领域的不断扩展和协调多种细胞死亡途径新机制的出现。我们探究了更多关于细胞调控路径并最终形成不同类型细胞死亡的复杂情况，总结了一个更新的细胞死亡子程序分类，阐述了作用机制和应用，强调了常见和独特的途径及其对周围细胞和整个生物体的影响。

【关键词】细胞死亡　调节性细胞死亡　作用机制
【中图分类号】R329.2；R96　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.014

Study of regulated cell death and its mechanism

WANG Gang[1,2,3], YANG Fei-fei[3], LUO Mao[1,2]
1.*Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Department of Cardiovascular Pharmacology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 3.*Department of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*

【**Abstract**】Cell death is a fundamental physiological process in living organisms, ranging from embryonic development, organ maintenance, and aging to immune responses and autoimmune coordination; it involves various forms of death which include both accidental cell death (ACD) and regulated cell death (RCD). An increasing number of new non-apoptotic forms of cell death have been identified and named variants of RCD, heralding the continuous expansion of this field and the emergence of new mechanisms to coordinate multiple cell death pathways. We explored more about the complexities of cellular regulatory pathways that culminated in different forms of cell death, summarized an updated classification of cell death subroutines, elaborated on the mechanisms of action and applications, and highlighted common and unique pathways and their effects on surrounding cells and the whole organism.

【**Key words**】Cell death　Regulated cell death　Mechanism of action

细胞死亡及功能失调具有生理和病理功能。长期以来，细胞死亡一直被生物学家认为是细胞生命不可避免的。然而，在过去几十年中积累的大量实验证据揭示了一系列基因编码的机制，这些机制可以有针对性地消除多余的、不可逆转的受损和/或潜在的有害细胞[1]。Bertheloot等[2]发现了细胞的寿命可以从几天到几年不等，这取决于细胞的类型，且许多生理过程需要调节性细胞死亡（regulated cell death，RCD）才能发挥其功能。例如，B细胞和T细胞的发育和免疫选择。因此，人体内每天都有数十亿细胞死亡，并被吞噬细胞迅速清除，这种清除死亡细胞的机制在正常条件下运作顺利，证明了吞噬过程的有效性。损伤和身体创伤可能会导致意外的细胞死亡，但在过去的四十年中，人类逐渐认识到细胞在需要时

基金项目：国家自然科学基金（81800434）；四川省卫生健康委员会科研课题（20PJ313）
第一作者简介：王　刚，硕士生。
通信作者：罗　茂，博士，硕导，研究员。E-mail：luomao20050908@163.com

也可能主动参与细胞死亡[3]。这些受调控的细胞死亡形式与人类胚胎发育、稳态维持和疾病病理学有着内在的联系。在这篇综述中，我们讨论了目前主要RCD类型的定义及分子机制，包括凋亡、自噬、坏死性凋亡、铁死亡、焦亡、依赖性细胞死亡、内源性细胞死亡、网状细胞死亡、溶酶体依赖性细胞死亡、碱中毒和氧中毒，同时简述了不同类型的RCD在癌症、心血管损伤及免疫浸润等相关疾病的作用和前景。

1 凋亡

细胞凋亡（apoptosis）是一种在动物界广泛存在的受调控的细胞死亡机制，在过去三十年的大部分时间里，它被认为是唯一受调控的细胞死亡类型。其主要特征表现为：细胞变圆且体积减少或缩小、伪足收缩、细胞核固缩并破裂、染色质沿核膜凝聚、典型的细胞质细胞器没有超微结构改变、质膜起泡并伴随出现细胞核塌陷和小细胞碎片，随后吞噬细胞将凋亡小体吞噬，阻断其作用的发挥，进一步阻止了细胞炎性内容物释放到周围区域，从而避免引起炎症反应[4]。

凋亡是最让人熟知的RCD方式之一，基本特征是细胞色素C（cytochrome C，cyt-C）从线粒体中被释放，受到抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2（B cell lymphoma-2，BCL-2）家族以及促凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（caspase，CASP）启动蛋白如CASP-8，CASP-9、CASP-10及CASP效应蛋白如CASP-3、CASP-6、CASP-7的平衡调节，最终导致CASP-6破坏核膜，促使胞内多蛋白膜裂解以及基因组DNA分解为核小体结构[5-6]。从机理上讲，线粒体cyt-C释放激活下游的CASP有两个主要途径：内在途径和外在途径。内源性凋亡是一种由微环境受到多种干扰引起的RCD，包括有毒物质刺激、DNA损伤、生长因子分泌、内质网应激、活性氧（reactive oxygen species，ROS）超载等导致细胞内稳态失调或失衡，其特点是线粒体外膜通透性（mitochondrial outer membrane permeabilization，MOMP）增加，导致cyt-C进入到胞浆内[3,7]。与此同时，属于BCL-2家族的促凋亡蛋白，如BAX、BAK和PUMA，也促进了cyt-C向胞浆的释放，加速凋亡发展[8]。并且，MOMP还能诱导形成凋亡小体，这是一个由cyt-C、凋亡蛋白酶激活因子1、dATP和pro-CASP-9组成的大规模复合物。组装后的凋亡小体激活CASP-9，可裂解蛋白酶CASP-3和CASP-7，并释放其凋亡执行器功能。该过程一旦被激活，作为凋亡过程的最后一步，CASP-3和CASP-7将其他几种凋亡蛋白（即CASP-2、CASP-6、CASP-8和CASP-10）裂解成它们对应的活性形式，形成一个凋亡促进联级[2,9-11]。凋亡途径的第二个分支，即外源性途径，由位于细胞表面的促凋亡死亡受体，如肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor，TNFR）、Fas配体（fas ligand，FasL）和TNF相关凋亡诱导配体（TNF-related apoptosis-inducing ligand，TRAIL）受体DR4和DR5激活启动的。该死亡受体被其配体激活后，在细胞表面形成寡聚平台，募集适配器蛋白（如TRADD和FADD）引起凋亡起始物pro-CASP-8和pro-CASP-10的激活，形成死亡诱导信号复合物，使得pro-CASP-8和pro-CASP-10通过自催化裂解被激活，最后通过作用效应物CASP-3、CASP-6和CASP-7发挥凋亡效应[2,12-13]。

越来越多的证据表明，多种人类疾病的发病机制中，细胞凋亡起着关键的调控作用，并能够影响疾病的发生发展。在这种情况下，有必要考虑导致细胞过度死亡与凋亡水平增加相关的疾病，以及细胞存活时间延长与凋亡水平降低相关的疾病的防治策略[14-15]。事实上，细胞凋亡是由活化的T细胞和自然杀伤细胞释放颗粒酶家族分子引起的，这些蛋白水解酶被发现以几种CASPs或BH3相互作用域死亡激动剂（BH3-interacting domain death agonist，BID）为靶点，将这些介体转化为其活性形式，从而绕过上游信号迫使靶细胞凋亡。

2 自噬

自噬（autophagy）是所有真核生物所共有的一种进化上保守的循环过程，可将细胞内的大分子在溶酶体中分解成多种组成部分。自噬是一个多步骤的RCD，包括起始、囊泡成核（形成杯状双膜结构）、囊泡伸长、融合和降解，主要表现为亚细胞膜的重排，将部分细胞质和细胞器隔离，形成了一种称为自噬体的结构，然后将其运输到溶酶体中，将隔离的物质进行必要的蛋白质水解。这种分解代谢过程标志着自噬途径的完成，该过程的主要功能是清除受损或衰老的细胞器和维持基础能量平衡。

自噬过程通过多种调控因子的协同作用，从起始到终止始终受到多种信号的严格控制。迄今为止，已有超过40多个自噬相关基因/蛋白（autophagy related genes/proteins，ATG）被鉴定并在自噬膜动力学和过程中起着关键作用，其中大多数在酵母和哺乳

动物基因组之间表现出明显的同源性[16]。研究发现ATG能够受到磷脂酰醇3激酶-哺乳动物雷帕素靶蛋白复合物1(PI3K-mTORC1)信号通路以及Beclin 1复合物的调节[17]。PI3K对于自噬体的形成至关重要,而PI3K-mTORC1信号通路是调节自噬活性的中心。并且,在肠组织的自噬降解独立于ATG7、ATG3和脂肪体中因饥饿诱导其他几个自噬ATG基因,但依赖于泛素激活酶1(ubiquitin activating enzyme 1, Uba1)。此外,在黑腹果蝇唾液腺的发育性自噬途径中降解了自噬和凋亡调控的Utx组蛋白脱甲基酶(Utx histone demethylase),进一步靶向调控肌醇1,4,5-三磷酸激酶(inositol 1,4,5-triphosphate kinase, IP3K2)的miRNA-14、Ras样蛋白A(Ras-like protein A, Rala)、以及Notch和巨球蛋白相关补体(macroglobulin complement-related, Mcr)等信号通路,减少了自噬依赖性细胞死亡[18-19]。

自噬活跃于大多数的细胞类型中,调节着多个细胞存活途径的分子基础水平变化,特别是在维持细胞内细胞器和蛋白质的完整性方面,自噬被认为起着管家作用。研究显示,自噬是依赖于质膜Na^+/K^+-ATPase的自噬依赖性细胞死亡的一种特定变体,发现给予Na^+/K^+-ATPase抑制剂如强心苷,在新生儿缺氧缺血的大鼠模型中赋予神经保护作用;同时神经元ATG7特异性缺失,可以防止神经元RCD并提供强有力的神经保护[20]。然而,越来越多的证据表明,癌症、神经病变、心脏病、自体免疫疾病和其他疾病中关键自噬基因的突变或功能丧失与疾病和衰老有关,显示出自噬的重要性。

3　坏死性凋亡

坏死性凋亡(necroptosis)属于RCD的一类,表现为细胞体积增大、细胞器肿胀、质膜破裂和随后的细胞内物质丢失,这同坏死有相似的形态学特点[21]。然而长期以来,坏死性凋亡仅仅被认为是一种不受控制ACD死亡形式,但越来越多的研究表明,坏死的发生可能受到一系列信号转导途径和分解代谢机制的精细调控。

在分子水平上,坏死性凋亡主要依赖于受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)和混合谱系激酶结构域样假激酶(mixed lineage kinase domain like pseudokinase, MLKL)的顺序激活[22]。首先,RIPK1确实是炎症、免疫、细胞应激、细胞存活和细胞死亡之间的多功能信号激酶,RIPK1通过作用于RIPK3的RIP同型相互作用基序(RIP homotypic interaction motif, RHIM)结构域激活RIPK3,其抑制剂Necrostatin-1在体内外都能强烈抑制TNFR1驱动的坏死性凋亡[23]。或者,在RHIM与toll样受体适配器分子1(Toll-IL-1 receptor domain-containing adaptor molecule-1, TICAM1/TRIF)相互作用后,通过体内的双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)激活TLR3,也可以通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或质膜上的各种损伤相关分子模式激活TLR4,从而进一步激活RIPK3[24]。随后发现的MLKL作为坏死性凋亡的效应因子,大大增强了我们对坏死性凋亡分子过程的理解。同时,TICAM1是RIPK3-MLKL依赖性坏死对TLR配体的反应所必需的。同样地,研究显示某些病毒可以直接与RIPK3结合,或促进宿主Z-DNA结合蛋白与RIPK3的结合,进一步催化MLKL的磷酸化,导致MLKL寡聚体(最可能是三聚体或四聚体)的形成,这些寡聚体转移到质膜上,通过翻转机制结合到特定的磷脂酰肌醇磷酸物中,从而改变质膜通透性[25]。因此,膜损伤和修复之间的良好平衡最终决定了坏死性凋亡的细胞命运。

现在已清楚,坏死性凋亡(通常表现为坏死的形态类型)不仅介导了应激反应失败时的适应功能,而且还参与了发育保障计划(以确保在分娩前消除潜在的缺陷有机体),以及维持成人T细胞内稳态[26]。其中,在缺乏共同的生化检测的情况下,坏死细胞死亡在很大程度上仍然是通过凋亡或自噬标记物来确定的,特别是当细胞经历早期质膜通透性改变时[27]。

4　细胞铁死亡

铁死亡(ferroptosis)是一种由细胞内微环境的特定扰动引发的RCD形式,特别是严重的脂质过氧化,它依赖于ROS的产生和铁的可用性。形态学上,铁死亡主要发生在细胞内,表现为线粒体体积减少,双层膜密度增加,线粒体嵴减少或消失,但细胞膜完整,细胞核大小正常,无DNA片段化,并且可能与免疫刺激阻尼的持续释放有关[28]。

在机制上,这些死亡细胞不显示任何凋亡或坏死的标志。相反,铁死亡通过非酶反应(fenton reaction)和酶机制(脂氧合酶)引发的铁催化脂质过氧化过程发生,其中多不饱和脂肪酸是膜脂过氧化的主要靶点[29]。Xc^-系统(System Xc^-)是一种广泛分布于磷脂双分子层中的氨基酸逆向转运蛋白,介导细胞外

胱氨酸和细胞内谷氨酸在质膜上的交换，是细胞中重要抗氧化系统的一部分，由两个亚单位SLC7A11和SLC3A2组成的异二聚体。半胱氨酸和谷氨酸在胞内外以1:11的比例被Xc^-系统交换，促进谷胱甘肽（glutathione，GSH）的合成，GSH在谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidases，GPXs）作用下降低ROS和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）的产生。抑制Xc^-系统的活性可通过抑制半胱氨酸的吸收来影响GSH的合成，使得GPXs活性降低，抗氧化能力下降，进一步促进脂质ROS的积聚，最终发生氧化损伤和铁死亡[30]。Yang等[31]发现细胞对铁死亡的敏感性可由GPX4表达下调引发，而GPX4表达上调的细胞能更敏感抑制铁死亡。综上表明，由于细胞内GSH缺失，GPX4活性降低，脂质过氧化物不能被GPX4催化的还原反应所代谢，且Fe^{2+}以类似Fenton反应的方式氧化脂质，使得ROS聚集，进一步加剧了铁死亡。

近年来的多项研究指出，在许多疾病的发生发展中，铁死亡起着重要的调节作用，已成为相关疾病治疗和改善预后的研究热点和焦点，并开辟了疾病研究领域的新平台，其在疾病发生、发展、治疗等方面的临床意义也逐渐显现[32]。

5 焦亡

炎症小体是一种负责释放白细胞介素（interleukin，IL）家族成员（如IL-1）的细胞溶质多蛋白复合物，参与ASC斑点的形成，以及促炎性CASP的激活[33]。而焦亡（pyroptosis）就是由炎症小体所激活的RCD。焦亡细胞质膜的早期通透性与其他非半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶免疫原性的细胞死亡形式（如凋亡、铁死亡等意外坏死）相同，也与凋亡细胞有一些共同的特征，其中Annexin V染色、染色质凝聚、CASP-3和CASP-7的成熟以及聚ADP核糖聚合酶1[proportion of poly（ADP-ribose） polymerase 1，PARP1]的裂解都被认为是细胞焦亡的标志[34]。

细胞焦亡是由细胞内传感器触发的细胞死亡的炎症形式，可检测如nod样受体蛋白（nod-like receptor protein，NLRP）、损伤相关分子模式、病原体相关分子模式、膜紊乱、渗透失衡和离子流出等刺激。焦亡途径被激活后，这些传感器会招募适配器ASC，形成微米级结构的炎症小体，这些寡聚结构充当激活CASP-1的平台[35]。活性CASP-1可以处理细胞因子IL-1β和IL-18，且CASP-1的激活是该活性细胞因子所必需的。CASP-1的激活也使气皮素D（gasdermin D，GSDMD）被加工成30 kd片段，能够寡聚并锁定在质膜上，从而形成孔洞。GSDMD的裂解依赖于其C端结构域的存在来募集CASP-1，而GSDMD的N端结构域表现出收缩活性[36]。在分子水平上，典型的细胞焦亡通常依赖于一个或多个CASP的激活，包括如CASP-1、CASP-3，小鼠CASP-11及其人类同源物CASP-4和CASP-5，均取决于起始刺激作用。因此，细胞焦亡往往与IL-1β和IL-18分泌有关，从而介导强大的促炎症作用。值得注意的是，CASP-4还可以诱导IL-18的蛋白水解切割，作为细胞死亡的固有炎症形式，细胞焦亡具有多层调节。同样地，NLRP3和IL-1β的表达需要通过TLR、TNFR或IL-1R的刺激启动，然后是NFκB激活，且炎性体传感器通过翻译后修饰将受到严格调控，例如磷酸化、泛素化或通过切割所激活[37]。

细胞焦亡是一种细胞内病原体通过快速质膜破裂，从其生态位中排出并暴露于细胞外空间的RCD模式，有望成为治疗细胞内溶解性和感染性免疫效应机制的靶点[38]。同时，细胞焦亡从受感染细胞释放出促炎性因子和危险信号，将聚集大量的免疫细胞到感染部位，有助于根除病原体[39]。然而，要了解焦亡的发病机制及其在体内的确切作用，还需要做大量的工作，只有深入了解这一现象，我们才能开发有效的新疗法来治疗如脓毒症相关的慢性感染性疾病。

6 依赖性细胞死亡

作为一种独特的RCD死亡途径，依赖性细胞死亡（parthanatos）能显著引起DNA损伤反应（DNA damage response，DDR），并进一步由PARP1的过度激活所驱动[40]，又称为PARP1依赖性细胞死亡。与凋亡不同的是，依赖性细胞死亡可发生在没有形成凋亡小体、小尺寸DNA片段和细胞肿胀的情况下，但却伴随着质膜破裂。所以介导CASP使PARP1失活被认为是抑制依赖性细胞死亡的标志事件[41]。

在分子机制上，凋亡诱导因子线粒体相关蛋白1（apoptosis-inducing factor mitochondrion-associated 1，AIFM1）而非CASP和凋亡DNA酶内切酶G（endonuclease G，ENDOG），是执行依赖性细胞死亡所必需的[42-43]。过度活跃的PARP1结合AIFM1，导致AIFM1从线粒体释放到细胞核中，产生部分性染色质溶解，并通过PARP1降解ADP-核糖水解酶3

(ADP-ribosylhydrolase 3, ARH3)和环指蛋白(ring finger protein 146, RNF146),然而,它正是通过DNA糖基化酶8-氧鸟嘌呤-DNA糖基化酶1(8-Oxoguanine DNA glycosylase 1, OGG1)增强PARP1活性来调节的。

据报道,依赖性细胞死亡会导致各种病理状况,包括一些心血管和肾脏疾病、糖尿病、脑缺血和神经退行性变,因此,在多种疾病动物模型中,可通过药理学或遗传干预来抑制PARP1活性,从而发挥对细胞的保护作用[44]。然而,还需要进一步的实验来阐明依赖性细胞死亡在这些病理学病因中的实际作用以及依赖性细胞死亡抑制剂的真正治疗益处。

7　内源性细胞死亡

内源性细胞死亡(entosis)是发生在健康和恶性哺乳动物组织中的一种细胞自相残杀形式,包括相同(同型)或不同(异型)类型的非吞噬细胞吞噬活细胞。2007年,Brugge等[45]发现内胚层和内胚层细胞死亡主要发生在上皮性肿瘤细胞中,包括异常增殖、葡萄糖饥饿、基质粘附、或有丝分裂应激。

目前的模型提出,内生细胞的内源化是通过细胞入侵而不是通过吞噬作用发生的。因此,细胞粘附和细胞骨架重排途径在控制诱导内源性细胞死亡中起着核心作用,由吞噬细胞和内生细胞之间的连接形成,涉及粘附蛋白钙粘蛋白E(E-cadherin/cadherin 1, CDH1)和α-E-连环蛋白(alpha-E-Catenin)[46]。完整的肌动蛋白和微管都是内源性细胞死亡发生过程中细胞骨架重排所必需的。尤其是肌动球蛋白,即细胞骨架中的肌动球蛋白复合体通过一种依赖于RAS同源家族成员A(RAS homolog gene family, member A, RHOA)、Rho相关的含蛋白激酶1(Rho-associated protein kinase 1, ROCK1)、ROCK2和相关透明因子(diaphanous, DIAPH1)的局部活性积聚,进一步内化细胞的皮层(在细胞与细胞接触部位的相反极部),导致收缩,促进吞没。与肌动球蛋白依赖的细胞内侵袭模型一致,外源性CDH1的使用促进了CDH1缺乏的乳腺癌细胞内吞,而RHOA或ROCK1合并ROCK2的强制过表达使内吞细胞被上皮性CDH1高表达细胞内吞[47]。

基于以上探究,内源性细胞死亡起源并依赖于细胞内化中的肌动球蛋白,并由溶酶体执行。据报道,用药理抑制剂消除内源性细胞死亡,有利于恶性细胞的锚定和非依赖性生长。然而,也有人认为,通过吞噬细胞的胞质分裂失败机制,内胚层侵袭有利于非整倍体化和多倍体化(促进肿瘤进展)[48]。

8　网状细胞死亡

一种由中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)颗粒驱动的RCD被定义为网状细胞死亡(netosis),最初发现在中性粒细胞中与含有染色质和组蛋白的纤维网挤出有关,后证实为细胞对感染或损伤作出反应时,所释放的细胞外网状DNA蛋白质结构[49]。故表明NETs是一种能够参与自身免疫性疾病并有着显著治疗潜力的RCD形式。

网状细胞死亡是一个动态过程,依赖于多种信号和步骤,主要涉及Raf-1原癌基因、RIPK1、丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinases, MAP2Ks)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK2),最终伴随烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶激活和随后的ROS生成[50]。根据这个模型,胞内的ROS将通过触发弹性蛋白酶、中性粒细胞表达(neutrophil-expressed, ELANE)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)从中性粒细胞颗粒释放到胞浆,然后转移到细胞核,以促进ELANE的MPO依赖性蛋白水解活性,随后ELANE的胞浆池将催化F-肌动蛋白的蛋白水解,进一步引起细胞骨架动力学受损[51]。除此之外,ELANE的核池将促进组蛋白(可能还有核膜)的降解,并与MPO一起促进染色质去凝,这将随着染色质纤维与细胞质和核成分混合的挤出而达到高峰,最终导致质膜破裂和RCD[52]。综合研究显示,存活的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞可以形成并挤压网状细胞。

与此同时,升高的NETs不仅通过捕获病原微生物(如细菌和病毒)来阻止感染的传播,还可以促进湿气释放,因此可能导致自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎、哮喘、血管性血管炎和银屑病)、缺血再灌注损伤和肿瘤发展[53]。

9　溶酶体依赖性细胞死亡

溶酶体依赖性细胞死亡(lysosome-dependent cell death, LDCD),是一种由水解酶介导的RCD,水解酶在溶酶体膜通透性(lysosomal membrane permeabilization, LMP)增强后释放到细胞质中,可由作为

酸性细胞器的溶酶体来降解各种异噬和自噬物质，包括未发挥效应的细胞内大分子、大细胞器和入侵的病原体[54]，也称为溶酶体细胞死亡。

在生化水平上，溶酶体依赖性细胞死亡发生在LMP之后，导致包括组织蛋白酶家族的蛋白水解酶在内的溶酶体内容物释放到细胞质中。据报道，信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）在哺乳后乳腺退化过程中促进LDCD，因为它上调了组织蛋白酶B（cathepsin B，CTSB）和CTSL的表达，同时下调其内源性抑制剂丝氨酸（或半胱氨酸）肽酶抑制因子Serpina3g的表达[55]。值得注意的是，LDCD不一定涉及MOMP和CASP，也不一定表现为凋亡形态类型。这些观察结果表明，LMP和LDCD与应激和其他RCD子程序的适应性反应密切相关。

溶酶体依赖性细胞死亡是RCD的一个子程序，由细胞内稳态的扰动引起，并由溶酶体膜的通透性来界定。溶酶体依赖性细胞死亡与多种病理生理条件有关，包括炎症、组织重塑（例如，哺乳后乳腺退化）、衰老、神经退行性变、心血管疾病和细胞内病原体[56]。

10 碱中毒

碱中毒（alkaliptosis）是一种由细胞内碱化驱动并依赖于pH变化的新型RCD，由Song等[57]在2018年提出。他们针对人类胰腺癌细胞系细胞毒活性的G蛋白偶联受体（G-protein-coupled receptor，GPCR）的小分子化合物文库筛选并鉴定出了JTC801（阿片受体抑制剂），发现后者是一种阿片类镇痛药，能有效杀死一组人胰腺、肾脏、前列腺、皮肤和脑癌细胞系，这些细胞毒性作用与细胞凋亡、坏死、自噬或铁死亡无关，因为从基因或药物上阻断这些形式的RCD并不能逆转JTC801诱导的细胞死亡。相反，N-乙酰半胱氨酸、N-乙酰丙氨酸和酸性培养基对细胞内碱化的抑制阻止了JTC801诱导的细胞死亡[57]。在分子水平上，碱中毒需要核因子κB激酶亚基抑制剂β（inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit β，IKBKB）和碳酸酐酶9（carbonic anhydrase IX，CA9）途径依赖性下调，这些是参与pH调节的关键酶[57]。尽管代谢性碱中毒是一种独特的伴有肾或肺损伤的酸碱紊乱，最近却被认为是一种新的癌症治疗策略，可用于多种肿瘤，尤其是胰腺癌的治疗，但碱中毒在人类疾病中的病理学意义仍不清楚，其核心效应分子的意义也不清楚。

11 氧中毒

氧中毒（oxeiptosis）是一种新的氧自由基诱导的CASP非依赖性RCD，由KEAP1-磷酸甘油酸变位酶家族成员5（phosphoglycerate mutase family member 5，PGAM5）-AIFM1通路激活驱动。该术语由Andreas Pichlmair等[58]于2018年在一项研究中引入，该研究报告了小鼠对臭氧的反应以及培养的成纤维细胞和上皮细胞对过氧化氢（H_2O_2）的反应。臭氧或H_2O_2诱导的缺氧不依赖于凋亡或自噬CASP、坏死、自噬，已知KEAP1-NFE2L2途径介导对氧化损伤的细胞保护反应。然而，过度激活的KEAP1以非NFE2L2依赖的方式介导H_2O_2诱导的氧中毒，通过涉及KEAP1-PGAM5的相互作用途径，一种线粒体丝氨酸苏氨酸磷酸酶，在Ser处使AIFM1去磷酸化。与AIFM1介导的CASP非依赖性凋亡和parthanatos不同，去磷酸化的AIFM1介导的氧中毒不需要将AIFM1从线粒体转移到细胞核[58]。在体内，$PGAM5^{-/-}$小鼠对臭氧处理或病毒感染后的炎症和损伤更为敏感，说明氧中毒可抑制炎症。然而，H_2O_2如何诱导如此多不同的细胞死亡方式，包括氧中毒、凋亡、铁死亡和坏死，仍然是一个开放的难题[58-59]，了解AIFM1的位置和修饰依赖性作用可能有助于我们区分这些不同类型的RCD，其中氧中毒在人类疾病病理性细胞死亡中的作用仍不清楚。

12 小结与展望

细胞死亡可能以多种形式发生，以应对不同的环境变化，随着研究的深入，人们逐渐发现RCD不仅仅只有经典的凋亡途径。根据最新研究进展，如细胞自噬、坏死及焦亡等拥有各自不同的作用程序，见图1。并且RCD的发生是多种模式进行的，对单一或混合类型的细胞死亡失去控制会导致人类疾病，如癌症、神经系统退行性变、自身免疫性缺陷疾病和传染病等[60-61]。并且，RCD不仅在维持机体内环境稳定方面起着管理的作用，而且在不必要的细胞死亡中也可能起着调控作用[1,62]。所以，对RCD的研究需要更加深入，更加准确地确定每种RCD的独特分子效应，进一步探明不同细胞死亡程序之间的相互作用和必要联系，以评估抗RCD的促生存或重编程机制；此外，还需要更多的研究来确定每个RCD子程

序之间的临界点,并研究RCD过量或不足在人类疾病中的作用。未来几年,随着人们对调控细胞死亡的复杂调控机制有了更多的了解,这一领域肯定会有更大的突破。同时也会有新药的开发以调节细胞死亡为基础,运用到对多疾病的预防和治疗中。

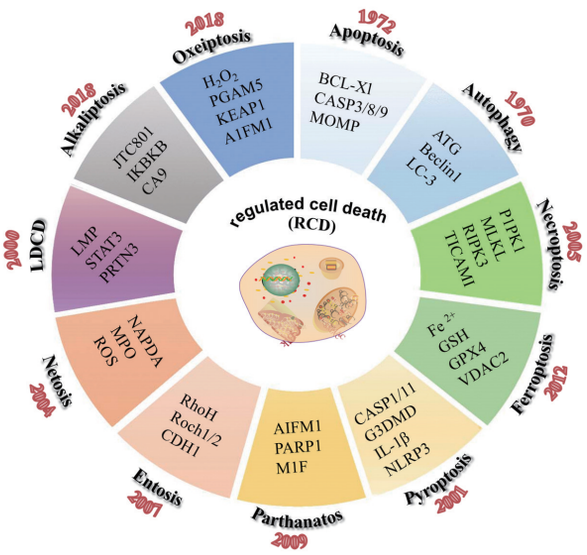


图1　细胞调节性死亡研究中的主要类型、发现时间和特异性分子

参 考 文 献

[1] Tang DL, Kang R, Berghe TV, *et al*. The molecular machinery of regulated cell death[J]. Cell Res, 2019, 29(5): 347-364.

[2] 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.

[3] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 85-100.

[4] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, *et al*. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541.

[5] Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 489-517.

[6] Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. Immunity, 2019, 50(6): 1352-1364.

[7] Kalkavan H, Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 46-55.

[8] Cheng EH, Wei MC, Weiler S, *et al*. BCL-2, BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX- and BAK-mediated mitochondrial apoptosis[J]. Mol Cell, 2001, 8(3): 705-711.

[9] Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, *et al*. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade[J]. Cell, 1997, 91(4): 479-489.

[10] McComb S, Chan PK, Guinot A, *et al*. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or -7[J]. Sci Adv, 2019, 5(7): eaau9433.

[11] Cao XB, Wen PB, Fu YF, *et al*. Radiation induces apoptosis primarily through the intrinsic pathway in mammalian cells[J]. Cell Signal, 2019, 62: 109337.

[12] Li L, Thakur K, Cao YY, *et al*. Anticancerous potential of polysaccharides sequentially extracted from Polygonatum cyrtonema Hua in human cervical cancer Hela cells[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 148: 843-850.

[13] Laubach V, Kaufmann R, Bernd A, *et al*. Extrinsic or intrinsic apoptosis by curcumin and light: still a mystery[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 905.

[14] Doran AC, Yurdagul A, Tabas I. Efferocytosis in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(4): 254-267.

[15] Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(12): 738-752.

[16] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. Cell, 2019, 176(1-2): 11-42.

[17] Lee JW, Nam H, Kim LE, *et al*. TLR4 (toll-like receptor 4) activation suppresses autophagy through inhibition of FOXO3 and impairs phagocytic capacity of microglia[J]. Autophagy, 2019, 15(5): 753-770.

[18] Xu T, Nicolson S, Denton D, *et al*. Distinct requirements of autophagy-related genes in programmed cell death[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(11): 1792-1802.

[19] Chang TK, Shravage BV, Hayes SD, *et al*. Uba1 functions in Atg7- and Atg3-independent autophagy[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(9): 1067-1078.

[20] Zhu MY, Cao L, Xiong SP, *et al*. Na^+/K^+-ATPase-dependent autophagy protects brain against ischemic injury[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 55.

[21] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, *et al*. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(1): 107-120.

[22] Weinlich R, Oberst A, Beere HM, *et al*. Necroptosis in development, inflammation and disease[J]. Nat Rev Mol

Cell Biol, 2017, 18(2): 127-136.

[23] Liu XL, Li YS, Peng SL, *et al*. Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 suppresses necroptosis through targeting RIPK1/3 ubiquitination[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 53.

[24] Petrie EJ, Czabotar PE, Murphy JM. The structural basis of necroptotic cell death signaling[J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(1): 53-63.

[25] Zhang T, Yin CR, Boyd DF, *et al*. Influenza virus Z-RNAs induce ZBP1-Mediated necroptosis[J]. Cell, 2020, 180(6): 1115-1129.e13.

[26] Khoury MK, Gupta K, Franco SR, *et al*. Necroptosis in the pathophysiology of disease[J]. Am J Pathol, 2020, 190(2): 272-285.

[27] Shan B, Pan HL, Najafov A, *et al*. Necroptosis in development and diseases[J]. Genes Dev, 2018, 32(5-6): 327-340.

[28] Li J, Cao F, Yin HL, *et al*. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88.

[29] He YJ, Liu XY, Xing L, *et al*. Fenton reaction-independent ferroptosis therapy via glutathione and Iron redox couple sequentially triggered lipid peroxide generator[J]. Biomaterials, 2020, 241: 119911.

[30] Lv Q, Niu HY, Yue LZ, *et al*. Abnormal ferroptosis in myelodysplastic syndrome[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1656.

[31] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, *et al*. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(34): E4966-E4975.

[32] Stockwell BR, Jiang XJ, Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis[J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(6): 478-490.

[33] Li JY, Wang YY, Shao T, *et al*. The zebrafish NLRP3 inflammasome has functional roles in ASC-dependent interleukin-1β maturation and gasdermin E-mediated pyroptosis[J]. J Biol Chem, 2020, 295(4): 1120-1141.

[34] Shi JJ, Gao WQ, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.

[35] Zhao CY, Zhao W. NLRP3 Inflammasome-a key player in antiviral responses[J]. Front Immunol, 2020, 11: 211.

[36] Wang K, Sun Q, Zhong X, *et al*. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. Cell, 2020, 180(5): 941-955.e20.

[37] Verma D, Fekri SZ, Sigurdardottir G, *et al*. Enhanced inflammasome activity in patients with psoriasis promotes systemic inflammation[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(3): 586-595.e5.

[38] Liu YY, Fang YL, Chen XF, *et al*. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome[J]. Sci Immunol, 2020, 5(43): eaax7969.

[39] Hu JJ, Liu X, Xia SY, *et al*. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation[J]. Nat Immunol, 2020, 21(7): 736-745.

[40] Bergamaschi D, Vossenkamper A, Lee WYJ, *et al*. Simultaneous polychromatic flow cytometric detection of multiple forms of regulated cell death[J]. Apoptosis, 2019, 24(5-6): 453-464.

[41] Tewari M, Quan LT, O'Rourke K, *et al*. Yama/CPP32 beta, a mammalian homolog of CED-3, is a CrmA-inhibitable protease that cleaves the death substrate poly(ADP-ribose) polymerase[J]. Cell, 1995, 81(5): 801-809.

[42] Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8): 2000-2016.

[43] Xu ZF, Zhang J, David KK, *et al*. Endonuclease G does not play an obligatory role in poly(ADP-ribose) polymerase-dependent cell death after transient focal cerebral ischemia[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 299(1): R215-R221.

[44] Jang KH, Do YJ, Son D, *et al*. AIF-independent parthanatos in the pathogenesis of dry age-related macular degeneration[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(1): e2526.

[45] Overholtzer M, Mailleux 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.

[46] Wang MN, Ning XK, Chen A, *et al*. Impaired formation of homotypic cell-in-cell structures in human tumor cells lacking alpha-catenin expression[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12223.

[47] Martins I, Raza SQ, Voisin L, *et al*. Entosis: the emerging face of non-cell-autonomous type IV programmed death[J]. Biomed J, 2017, 40(3): 133-140.

[48] Wang MN, Niu ZB, Qin HQ, *et al*. Mechanical ring interfaces between adherens junction and contractile actomyosin to coordinate entotic cell-in-cell formation[J]. Cell Rep, 2020, 32(8): 108071.

[49] Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization[J]. Dev Cell, 2018, 44(5): 542-553.

[50] Fonseca Z, Díaz-Godínez C, Mora N, *et al*. Entamoeba histolytica induce signaling via Raf/MEK/ERK for

neutrophil extracellular trap (NET) formation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 226.

[51] 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.

[52] Hounkpe BW, Chenou F, Domingos IDF, *et al*. Neutrophil extracellular trap regulators in sickle cell disease: modulation of gene expression of PADI4, neutrophil elastase, and myeloperoxidase during vaso-occlusive crisis[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2021, 5(1): 204-210.

[53] de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(1): 19-27.

[54] Wang FJ, Gómez-Sintes R, Boya P. Lysosomal membrane permeabilization and cell death[J]. Traffic, 2018, 19 (12): 918-931.

[55] Liu N, Raja SM, Zazzeroni F, *et al*. NF-kappaB protects from the lysosomal pathway of cell death[J]. EMBO J, 2003, 22(19): 5313-5322.

[56] Aizawa S, Brar G, Tsukamoto H. Cell death and liver disease[J]. Gut Liver, 2020, 14(1): 20-29.

[57] Song XX, Zhu S, Xie YC, *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.

[58] 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.

[59] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, *et al*. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. Cell, 2018, 172(3): 409-422.e21.

[60] Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, *et al*. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99 (4): 1765-1817.

[61] Sauler M, Bazan IS, Lee PJ. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 375-402.

[62] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, *et al*. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171 (2): 273-285.

(2021-06-09 收稿)

专 家 简 介



罗茂,西南医科大学研究员,硕士研究生导师,药物与功能性食品研究中心副主任,教育部重点实验室兼职教授,四川省海外高层次留学人才,四川省学术和技术带头人后备人选,泸州市学术和技术带头人,“泸州青年五四奖章”获得者。现为中国中西医结合学会微循环专业委员会委员,中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会青年委员,四川省药理学会心脑血管专委会委员、四川省及重庆市科技专家库成员,先后担任*Aging*、*Current Molecular Pharmacology*、*PeerJ*、《中国科学:生命科学》、《中国肿瘤临床》、《西南医科大学学报》等12家杂志编委成员及特邀审稿人。已发表学术论文71篇(含SCI期刊40篇),主持包括国家自然科学基金、四川省科技厅项目、四川省人社厅项目等20余项科研项目,获得西南医科大学青年科技人才特别支持资助,指导国家大学生创新创业训练计划项目4项,获得国家级发明及实用新型专利共5项。