

混合系列蛋白激酶样结构域在心血管疾病中的研究进展

尹耀想, 张爱文*

承德医学院附属医院心脏内科, 河北 承德

收稿日期: 2025年11月29日; 录用日期: 2025年12月22日; 发布日期: 2025年12月30日

摘要

坏死性凋亡途径是一种受体相互作用蛋白1 (receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)、受体相互作用蛋白13 (receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)、混合系列蛋白激酶样结构域(mixed lineage kinase domain like protein, MLKL)信号通路介导的不依赖半胱氨酸蛋白酶(caspase)的程序性细胞坏死死亡方式之一。MLKL在坏死性凋亡途径中起执行分子的作用, 其在心血管疾病、癌症等病理过程中起着重要作用。在这篇文章中, 我们概述了坏死性凋亡执行分子MLKL的分子机制, 强调了其复杂的调节和执行的最新观点, 以及在心血管相关疾病的研究进展。

关键词

坏死性凋亡, 混合系列蛋白激酶样结构域, 心血管疾病

Research Progress of Mixed Lineage Kinase Domain Like Protein in Cardiovascular Diseases

Yaoxiang Yin, Aiwen Zhang*

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei

Received: November 29, 2025; accepted: December 22, 2025; published: December 30, 2025

Abstract

Necroptosis is a form of programmed necrotic cell death mediated by a signaling pathway involving

*通讯作者。

文章引用: 尹耀想, 张爱文. 混合系列蛋白激酶样结构域在心血管疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 58-63. DOI: 10.12677/acm.2026.161008

receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1), receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3), and mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL), which is independent of caspase proteases. MLKL plays an executioner role in the necroptotic pathway and is significantly involved in pathological processes such as cardiovascular diseases and cancer. In this article, we summarize the molecular mechanisms of the necroptosis executioner MLKL, emphasizing the latest views on its complex regulation and execution, as well as research progress in cardiovascular-related diseases.

Keywords

Necroptosis, Mixed Lineage Kinase Domain Like Protein, Cardiovascular Disease

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 混合系列蛋白激酶样结构域与坏死性凋亡

程序性细胞死亡是由特定的分子介导的受调节细胞死亡方式[1], 在生理和病理中起着重要作用, 凋亡、焦亡和坏死性凋亡是程序性细胞死亡的三种方式[2]。长期以来人们认为凋亡是可受调节的, 而坏死是不受控制的, 然而近年来的研究发现, 一种由 RIPK1、RIPK3 和 MLKL [3]介导可受调节的细胞坏死被称为坏死性凋亡。普遍接受的坏死性凋亡途径是由死亡结构域或者质膜上的不同受体(如 TNFR、TRAIL、Fas/CD95、IFN γ 和 TLR4)与配体结合后触发, 随后引起下游的信号通路被激活[4]。被激活后, 这些受体募集衔接蛋白(FADD、TRADD 和 TRIF), 它们与 RIPK1 和 caspase-8 或-10 相互作用[5]-[7]形成一种复合物, 在 caspase-8 活性被抑制的情况下 RIPK1 被 CYLD 去泛素化[8], 并募集和磷酸化 RIPK3 形成 RIPK1/RIPK3 复合物, 随后该复合物募集并磷酸化 MLKL, 在高度磷酸化肌醇磷酸存在下[9], 磷酸化的 MLKL 寡聚化并会发生特定的构象变化, 暴露出一个四螺旋束, 并进一步促进了其半胱氨酸依赖的寡聚化过程, 进而形成类似淀粉样纤维的复合体结构[10]-[12], 即使在缺乏 RIPK1、RIPK3 的情况下, MLKL 强制聚合也足以触发坏死性凋亡, 这表明 MLKL 聚合对于坏死性凋亡至关重要[13], 该复合物被称为坏死小体[14]。随后 MLKL 寡聚体易位到质膜[15], 引起膜构象变化形成一个孔道, 该孔道通过允许离子流入、细胞器或细胞肿胀和膜裂解, 然后无法控制地释放细胞器或细胞内物质, 从而引起渗透失衡导致细胞裂解, 进而导致坏死性细胞凋亡。此外, MLKL 可激活其他阳离子通道(如 TRPM7)以促进坏死性凋亡[16]。最近的研究表明, 坏死性凋亡途径在心血管系统疾病进展中起着较为重要的作用, MLKL 充当了连接炎症和心肌细胞变性、死亡的关键节点的角色, 本文对 MLKL 及其在心血管疾病作用进行了系统性的梳理。

2. MLKL 与心血管疾病的关系

2.1. MLKL 与心力衰竭

在主动脉弓缩窄(TAC)模拟的小鼠心力衰竭模型[17]中, 热休克蛋白 90 (Hsp90)的过表达增强了 MLKL 诱导的细胞坏死性凋亡, 坏死性凋亡关键蛋白(RIPK1、RIPK3、MLKL)及其磷酸化形式表达显著升高了三倍, 使用 Hsp90 抑制剂抑制了 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路的激活, 阻断了 RIPK1 激酶的活性, 抑制了 RIPK3-MLKL 的相互作用, 同时也减少了 p-MLKL 的膜转位, 坏死性凋亡相关蛋白表达恢复至基线水平, 同时心肌细胞存活率提高 50%, 进而改善了心脏的收缩功能。同时也有研究[18]表明, 使用 Hsp90

抑制剂17-AAG处理后的心衰小鼠的p-MLKL水平明显下降,减轻了心衰小鼠的心脏肥大和心功能不全,延缓了心脏的重塑,但17-AAG对MLKL的抑制是否有助于减轻人心力衰竭发展仍需要进一步的研究。在慢性心力衰竭发展的过程中,RIPK3-MLKL-钙离子通路[19]似乎起着较为关键的作用。

2.2. MLKL 与心肌缺血/再灌注损伤

在缺血/再灌注损伤(H/R)条件下心肌细胞中存在经典的坏死性凋亡途径、活性氧的爆发及线粒体功能下降,引起坏死性凋亡细胞数量增加、细胞的活力减弱。WB分析显示H/R显著增加了p-MLKL的表达和激活来诱导坏死性凋亡[20][21]。使用不同浓度的白藜芦醇处理H/R暴露的H9c2细胞后发现,白藜芦醇通过靶向抑制TNF- α /RIP1/RIP3信号通路,阻断了坏死小体形成,减少了由p-MLKL介导的细胞膜穿孔,进而显著改善了细胞的存活率,降低了坏死性凋亡细胞的比例,并以剂量依赖性方式抑制细胞坏死性凋亡。在牛蒡素处理的H/R心肌细胞中,不仅心肌梗死面积、心肌酶浓度显著下降,组织病理学显示明显改善细胞损伤,而且坏死性凋亡相关蛋白表达受到抑制,H/R诱导的ROS水平也受到了抑制,同时线粒体膜电位升高,线粒体功能障碍得到了恢复,ATP合成增加,能量代谢得到改善。抑制MLKL可以清除活性氧的数量,改善心肌缺血/再灌注损伤,因此可以推测牛蒡素通过某种方式阻止了坏死性凋亡信号。此外褪黑素[18][22]在H/R过程中也发挥着某种作用,在灌注前10分钟给予实验组细胞低剂量褪黑激素治疗后,TNF- α 水平显著下降,并且负向调节RIP3诱导的磷酸化MLKL/CaMKII信号传导,显著降低ROS的产生和心肌细胞坏死性凋亡并改善心脏功能,以及发挥一定的镇痛作用。有研究[19]表明,对于H/R条件下的缺血预处理组,可以减少心肌细胞梗死面积,显著提高了心功能改善率,降低了心律失常的发生[23]。

2.3. MLKL 与扩张型心肌病

MLKL水平在人扩心病(DCM)心肌细胞中显著升高,对扩心病患者心肌细胞组织样本中p-MLKL进行信号定位[24]后发现其主要存在于细胞核、细胞质和闰盘当中,尤其是在肥大的心肌细胞胞核(尤其形态怪异者)中p-MLKL信号更为明显,而心肌间质中几乎检测不到,推测p-MLKL在细胞核内聚集,通过破坏细胞核膜完整直接导致细胞死亡,或参与核内其他促进细胞死亡的信号传导。同时在纤维瘢痕周围的心肌细胞p-MLKL信号也相较于阴性对照升高,信号升高可能与心肌细胞坏死性凋亡后释放损伤相关分子,激活了纤维细胞促进了心肌细胞的纤维化。同样地在DCM小鼠模型中,p-MLKL信号在细胞核、细胞质、闰盘升高,在纤维瘢痕周围的心肌细胞中聚集,这与人心肌细胞表现出相同的特性。核p-MLKL水平高的患者组不良事件发生率显著高于核p-MLKL水平低的患者组,Kaplan-Meier生存曲线显示,核p-MLKL高水平组的无不良事件生存率低于核p-MLKL低水平组,总p-MLKL和核p-MLKL水平均高于野生型小鼠,其血清水平与心肌细胞纤维化面积相关。由此可见,p-MLKL在DCM心肌细胞中的定位增加可能与左心室舒张功能障碍及预后相关。综上所述可以看出,p-MLKL核内信号或可以作为扩张型心肌病的无创评估指标,同时对于扩心病患者使用MLKL抑制剂或可以干扰MLKL转移至细胞核从而延缓心肌细胞的纤维化的进展,未来对于MLKL在扩心病的机制的研究以及在临床实验上仍需更深一步研究。

2.4. MLKL 与糖尿病型心肌病

Cao T[25]等人的研究表明,MLKL介导的坏死性凋亡信号通路存在于糖尿病心脏中,在高糖处理后(24小时)的小鼠心肌细胞中坏死性凋亡信号被激活,p-MLKL水平显著提高的同时可见心肌细胞损伤标志物(心肌酶、肌钙蛋白I)的浓度也升高了。MLKL基因敲除小鼠(MLKL KO小鼠)的心肌细胞中心肌损伤标志物的浓度显著低于野生型,用Evans染色显示MLKL KO糖尿病小鼠的心肌坏死面积也显著减少,

病理学提示心肌胶原沉积减少从而减轻了心肌纤维化, 在 2 个月后的随访后, MLKL KO 小鼠的超声心动图也显示心功能也高于野生组。该实验亦将体外成人心肌细胞与高葡萄糖在二甲双胍和恩格列净的存在下共孵育 24 小时后发现, 实验组相对于对照组中心肌细胞损伤标志物存在着显著差异, 并且细胞中磷酸化的 MLKL 水平也显著降低, 推测二甲双胍可能通过激活 AMPK 抑制 mTOR 通路减轻了炎症反应, 显著减少了 MLKL 的磷酸化水平, 进而抑制了坏死性凋亡途径, 降低了细胞死亡率。恩格列净可能通过调节钠离子稳态或未知的 STLT2 作用靶点减少 MLKL 的磷酸化, 抑制坏死性凋亡途径。

2.5. MLKL 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

在心肌梗死小鼠模型中坏死性凋亡的心肌细胞出现了一种独特的形态学特征[26], 心肌节段性坏死性凋亡(MSN), 由 MLKL 介导的巨噬细胞间炎性粘附促进形成。MLKL 在巨噬细胞中促进细胞膜孔的形成, 介导炎症因子 IL-1 β 释放和心肌细胞死亡, 并且增强整合素介导的巨噬细胞与心肌细胞的粘附。敲除巨噬细胞特异性 MLKL 基因(MLKLM-KO)可减轻 MSN 水平, 随后表现出较少的细胞膜孔形成和炎症粘附, 改善了心肌梗死后的心脏功能, 而再输注野生型巨噬细胞到 MLKLM-KO 小鼠中则加剧了 MSN。一项研究[27]表明, MLKL 在血栓的形成上也发挥着作用。血小板中的 MLKL 在凝血酶的刺激下通过 RIPK3-AKT 轴实现磷酸化, 并在磷酸化的早期(5 分钟内)驱动血小板向着促凝血表型转化, 使用 MLKL 抑制剂预处理洗涤人血小板后阻断了 MLKL 的磷酸化, 可以显著减轻整合素的活化、纤维蛋白原结合及血小板聚集, 可见抑制 MLKL 可以干扰同源凝血酶受体信号通路或下游事件进而抑制血小板活化。磷酸化的晚期(2 小时后), MLKL 在持续被凝血酶的持续刺激下易位至质膜, 引发膜透化导致细胞内蛋白泄漏, 同时在膜完整性丧失的同时也导致细胞活力下降, 在使用 MLKL 抑制剂后膜泄露可显著减少, 这提示着其可能在血栓的稳定和清除存在着某些机制。综上, MLKL 在血小板为主早期的血栓形成活化及晚期的凋亡消退发挥着重要作用, 靶向 MLKL 可以抑制血栓形成同时并促进血栓消退, MLKL 的这种“双重特性”为心血管疾病的治疗提供了一种新的方向。同时在临床研究[28]中证明, 冠心病患者血清中 MLKL 水平在不同类型的冠心病患者中具有显著差异, 与冠状动脉狭窄程度密切相关, 对冠心病患者 MACE 的发生有着较为准确的预测价值。

3. 靶向 MLKL 的治疗策略与挑战

在心衰衰竭模型中, RIPK3 通过促进 MLKL 的磷酸化及其膜转位, p-MLKL 在膜上形成钙离子通路, 钙离子的内流速度提升两倍以上。阻断由 p-MLKL 形成的钙离子通道使得心肌细胞纤维化面积至少下降了 60%, 因此对于靶向 MLKL 或由 p-MLKL 形成的钙离子通道, 或可以为研发治疗慢性心衰或抑制心脏重塑的新型药物提供了思路。对于心肌缺血再灌注损伤心肌细胞, 缺血预处理条件下可以通过抑制 MLKL 转位到膜的过程从而减轻坏死性凋亡, 因此在临床中是对于缺血事件发生时及时的预处理, 是否作为非药物性的抵抗坏死性凋亡途径方案, 或对于患者心脏功能及疾病的预后存在益处。在糖尿病型心肌病中, 坏死性凋亡途径及其执行分子 MLKL 在心脏损伤充当关键角色对存在重要作用, 且二甲双胍和恩格列净也对抑制 MLKL 水平和坏死性凋亡途径有着重要作用。然而对于坏死性凋亡途径和 MLKL 的研究仅是在小鼠层面, 降糖药物对于坏死性凋亡途径和 MLKL 的抑制也仅是在成人心肌细胞层面, 两者并没有共一个层面, 是否上述结果是否在临床实验也可存在仍需进一步研究。但单单从实验的结果上看, 抑制 MLKL 和使用二甲双胍、恩格列净或可对糖尿病患者有益。

4. 结语

坏死性凋亡作为一种可受调节的细胞死亡方式, MLKL 作为坏死性凋亡途径中的关键执行蛋白, 近

年来在心血管疾病中的作用逐渐受到关注, 目前仍面临着急需解决的问题。例如, (一) 虽然在不同的心血管疾病均存在相同的坏死性凋亡途径, 但 MLKL 在不同的心肌细胞或心肌病中仍存在着各自的差异, 其具体差异性的机制仍需进一步的深入研究。(二) 是否可以开发可用于临床工作中快速、简便、低成本的基于 MLKL 的生物标志物, 用于预测或者诊断心血管疾病。(三) 是否可以评估长期抑制 MLKL 对心脏功能或心肌细胞及全身生理功能的影响。综上, 坏死性凋亡途径执行分子 MLKL 与细胞损伤、炎症反应及多种心血管疾病进展密切相关, 通过抑制 MLKL 的活性或其上游信号通路, 可以显著减轻心血管损伤, 为心血管疾病的治疗提供了新的靶点和思路。未来的研究需要进一步探索 MLKL 在心血管疾病中的复杂机制, 开发更为精准和有效的治疗手段, 有望为心血管疾病的预防和治疗带来新的突破。

参考文献

- [1] Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., Vandenabeele, P. and Kroemer, G. (2019) The Molecular Machinery of Regulated Cell Death. *Cell Research*, **29**, 347-364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
- [2] Yuan, J. and Ofengeim, D. (2024) A Guide to Cell Death Pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 379-395. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00689-6>
- [3] Kang, K., Park, C. and Chan, F.K. (2022) Necroptosis at a Glance. *Journal of Cell Science*, **135**, jcs260091. <https://doi.org/10.1242/jcs.260091>
- [4] Martinez-Osorio, V., Abdelwahab, Y. and Ros, U. (2023) The Many Faces of MLKL, the Executor of Necroptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10108. <https://doi.org/10.3390/ijms241210108>
- [5] Bertheloot, D., Latz, E. and Franklin, B.S. (2021) Necroptosis, Pyroptosis and Apoptosis: An Intricate Game of Cell Death. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
- [6] Tummers, B., Mari, L., Guy, C.S., Heckmann, B.L., Rodriguez, D.A., Rühl, S., *et al.* (2020) Caspase-8-Dependent Inflammatory Responses Are Controlled by Its Adaptor, FADD, and Necroptosis. *Immunity*, **52**, 994-1006.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.010>
- [7] Cho, M., Dho, S.H., Shin, S., Lee, Y., Kim, Y., Lee, J., *et al.* (2022) Caspase-10 Affects the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis by Regulating Inflammatory Cell Death. *Journal of Autoimmunity*, **133**, Article 102940. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102940>
- [8] Varfolomeev, E. and Vucic, D. (2022) RIP1 Post-Translational Modifications. *Biochemical Journal*, **479**, 929-951. <https://doi.org/10.1042/bcj20210725>
- [9] Dovey, C.M., Diep, J., Clarke, B.P., Hale, A.T., McNamara, D.E., Guo, H., *et al.* (2018) MLKL Requires the Inositol Phosphate Code to Execute Necroptosis. *Molecular Cell*, **70**, 936-948.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.05.010>
- [10] Liu, S., Liu, H., Johnston, A., Hanna-Addams, S., Reynoso, E., Xiang, Y., *et al.* (2017) MLKL Forms Disulfide Bond-Dependent Amyloid-Like Polymers to Induce Necroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, E7450-E7459. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707531114>
- [11] Wang, H., Sun, L., Su, L., Rizo, J., Liu, L., Wang, L., *et al.* (2014) Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein MLKL Causes Necrotic Membrane Disruption Upon Phosphorylation by Rip3. *Molecular Cell*, **54**, 133-146. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.003>
- [12] Cai, Z., Jitkaew, S., Zhao, J., Chiang, H., Choksi, S., Liu, J., *et al.* (2014) Plasma Membrane Translocation of Trimerized MLKL Protein Is Required for TNF-Induced Necroptosis. *Nature Cell Biology*, **16**, 55-65. <https://doi.org/10.1038/ncb2883>
- [13] Dondelinger, Y., Declercq, W., Montessuit, S., Roelandt, R., Goncalves, A., Bruggeman, I., *et al.* (2014) MLKL Compromises Plasma Membrane Integrity by Binding to Phosphatidylinositol Phosphates. *Cell Reports*, **7**, 971-981. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.026>
- [14] Peng, L. (2024) Necroptosis and Autoimmunity. *Clinical Immunology*, **266**, Article 110313. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110313>
- [15] Guibao, C.D., Petrinjak, K. and Moldoveanu, T. (2019) Uncovering Human Mixed Lineage Kinase Domain-Like Activation in Necroptosis. *Future Medicinal Chemistry*, **11**, 2831-2844. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0229>
- [16] Gong, Y., Guy, C., Olauson, H., Becker, J.U., Yang, M., Fitzgerald, P., *et al.* (2017) ESCRT-III Acts Downstream of MLKL to Regulate Necroptotic Cell Death and Its Consequences. *Cell*, **169**, 286-300.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.020>
- [17] Marunouchi, T., Nishiumi, C., Inuma, S., Yano, E. and Tanonaka, K. (2021) Effects of Hsp90 Inhibitor on the RIP1-

- RIP3-MLKL Pathway during the Development of Heart Failure in Mice. *European Journal of Pharmacology*, **898**, Article 173987. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173987>
- [18] Tamura, S., Marunouchi, T. and Tanonaka, K. (2019) Heat-Shock Protein 90 Modulates Cardiac Ventricular Hypertrophy via Activation of MAPK Pathway. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **127**, 134-142. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.12.010>
 - [19] Xue, H., Shi, H., Zhang, F., Li, H., Li, C. and Han, Q. (2022) RIP3 Contributes to Cardiac Hypertrophy by Influencing MLKL-Mediated Calcium Influx. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 5490553. <https://doi.org/10.1155/2022/5490553>
 - [20] Hu, Y., Pan, H., Peng, J., He, J., Tang, M., Yan, S., *et al.* (2021) Resveratrol Inhibits Necroptosis by Mediating the TNF- α /RIP1/RIP3/MLKL Pathway in Myocardial Hypoxia/reoxygenation Injury. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **53**, 430-437. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmab012>
 - [21] Chen, H., Tang, L., Tu, H., Zhou, Y., Li, N., Luo, X., *et al.* (2020) Arctiin Protects Rat Heart against Ischemia/Reperfusion Injury via a Mechanism Involving Reduction of Necroptosis. *European Journal of Pharmacology*, **875**, Article 173053. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173053>
 - [22] Yang, Z., Li, C., Wang, Y., Yang, J., Yin, Y., Liu, M., *et al.* (2018) Melatonin Attenuates Chronic Pain Related Myocardial Ischemic Susceptibility through Inhibiting RIP3-MLKL/CaMKII Dependent Necroptosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **125**, 185-194. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.10.018>
 - [23] Szobi, A., Farkašová-Ledvényiová, V., Lichý, M., Muráriková, M., Čarnická, S., Ravingerová, T., *et al.* (2018) Cardioprotection of Ischaemic Preconditioning Is Associated with Inhibition of Translocation of MLKL within the Plasma Membrane. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 4183-4196. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13697>
 - [24] Fujita, Y., Yano, T., Kanamori, H., Nagahara, D., Muranaka, A., Kouzu, H., *et al.* (2022) Enhanced Nuclear Localization of Phosphorylated MLKL Predicts Adverse Events in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*, **9**, 3435-3451. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14059>
 - [25] Cao, T., Ni, R., Ding, W., Ji, X., Li, L., Liao, G., *et al.* (2022) MLKL-Mediated Necroptosis Is a Target for Cardiac Protection in Mouse Models of Type-1 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01602-9>
 - [26] Wei, L., Wan, N., Zhu, W., Liu, C., Chen, Z., Rong, W., *et al.* (2025) Inflammatory Adhesion Mediates Myocardial Segmental Necroptosis Induced by Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein in Acute Myocardial Infarction. *Cell Communication and Signaling*, **23**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02031-3>
 - [27] Ekhlak, M., Kulkarni, P.P., Singh, V., Chaurasia, S.N., Mohapatra, S.K., Chaurasia, R.N., *et al.* (2023) Necroptosis Executioner MLKL Plays Pivotal Roles in Agonist-Induced Platelet Prothrombotic Responses and Lytic Cell Death in a Temporal Order. *Cell Death & Differentiation*, **30**, 1886-1899. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01181-6>
 - [28] 肖真, 张银妆, 匡圆圆, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆 RIPK1, RIPK3 及 MLKL 水平变化及其临床预测价值[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(9): 1096-1103.