

双硫死亡在心血管疾病中的研究进展： 分子机制、潜在作用及转化意义

王珂鑫¹, 亓秉超², 雒海霞², 贾晓杰², 张岩², 李妍^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²空军军医大学唐都医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年3月21日; 录用日期: 2026年4月16日; 发布日期: 2026年4月22日

摘要

双硫死亡(disulfidptosis)是一种由异常二硫键应激驱动的调节性细胞死亡方式,其发生依赖于SLC7A11高表达与葡萄糖缺乏共同作用。在此条件下,细胞内的NADPH生成不足,导致胱氨酸还原受阻并异常积聚,进而诱发细胞骨架蛋白的异常二硫键交联,最终导致细胞骨架崩塌和细胞死亡。与凋亡、铁死亡等传统细胞死亡方式相比,双硫死亡在触发条件、执行靶点及干预策略等方面具有显著独特性。近年来的研究表明,双硫死亡与心肌缺血-再灌注损伤、心肌梗死及心肌肥厚等心血管疾病的代谢失衡、氧化应激及细胞骨架损伤等病理过程具有潜在关联。本文系统综述了双硫死亡的核心分子机制,并与其他已知细胞死亡方式进行了比较,重点探讨了其在心血管疾病中的潜在作用及研究进展,并对双硫死亡相关候选生物标志物及干预策略的转化前景进行了展望。

关键词

双硫死亡, 心血管疾病, SLC7A11, NADPH, 细胞骨架

Advances in Research on Disulfidptosis in Cardiovascular Diseases: Molecular Mechanisms, Potential Roles, and Translational Significance

Kexin Wang¹, Binchao Qi², Haixia Luo², Xiaojie Jia², Yan Zhang², Yan Li^{2*}

¹Department of Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 王珂鑫, 亓秉超, 雒海霞, 贾晓杰, 张岩, 李妍. 双硫死亡在心血管疾病中的研究进展: 分子机制、潜在作用及转化意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4194-4203. DOI: 10.12677/acm.2026.1641688

Abstract

Disulfidptosis is a form of regulated cell death driven by aberrant disulfide stress, and its occurrence depends on the combined effects of high SLC7A11 expression and glucose deprivation. Under these conditions, insufficient intracellular NADPH generation impairs the reduction of cystine, leading to its abnormal accumulation, which in turn induces aberrant disulfide crosslinking of cytoskeletal proteins and ultimately results in cytoskeletal collapse and cell death. Compared with traditional modes of cell death such as apoptosis and ferroptosis, disulfidptosis exhibits marked uniqueness in its triggering conditions, execution targets, and potential intervention strategies. Recent studies have suggested that disulfidptosis may be potentially associated with pathological processes involved in cardiovascular diseases, including metabolic imbalance, oxidative stress, and cytoskeletal injury in myocardial ischemia-reperfusion injury, myocardial infarction, and cardiac hypertrophy. This article systematically reviews the core molecular mechanisms of disulfidptosis and compares it with other known forms of cell death, with a particular focus on its potential roles and research progress in cardiovascular diseases. In addition, the translational prospects of disulfidptosis-related candidate biomarkers and therapeutic strategies are also discussed.

Keywords

Disulfidptosis, Cardiovascular Disease, SLC7A11, NADPH, Cytoskeleton

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. 引言

在全球范围内, 心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)是威胁人类健康的首要因素, 致死率和致残率均居高不下。心肌细胞的不可逆丢失是多种心血管疾病进展的重要病理基础[1]。除了经典的细胞凋亡, 近年来焦亡、铁死亡等调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式也被证实参与心脏疾病的发生发展过程[2] [3]。因此, 深入阐明不同 RCD 的分子调控机制, 对于揭示心血管疾病发病机制及探索心脏保护新策略具有重要意义。

2023 年, 新发现并命名了一种新型细胞死亡模式——双硫死亡(disulfidptosis)。双硫死亡是由细胞内异常的二硫键应激驱动的一种调节性细胞死亡形式, 其发生通常依赖于 SLC7A11 高表达与葡萄糖缺乏共同存在。在上述条件下, 细胞内 NADPH 迅速耗竭, 胱氨酸还原受阻导致细胞内胱氨酸异常堆积, 继而诱导细胞骨架蛋白发生异常二硫键交联, 破坏细胞骨架蛋白的稳定性, 最终造成细胞骨架坍塌, 进而导致细胞死亡[4] [5]。

双硫死亡的核心触发条件与许多心血管疾病的病理生理改变存在一定机制相关性。在心肌缺血-再灌注(I/R)损伤、心力衰竭等心脏常见疾病中, 心肌细胞可出现 SLC7A11 代偿性上调[6] [7]、磷酸戊糖途径(Pentose Phosphate Pathway, PPP)受抑制及 NADPH 耗竭等代谢性紊乱[8] [9]; 与此同时, 心肌细胞的收缩和舒张功能高度依赖肌动蛋白骨架的完整性[9]。尽管心肌缺血-再灌注及心肌梗死中的细胞骨架损伤和细胞死亡可由钙超载、氧化应激及 ATP 耗竭等机制部分解释, 但对于特定代谢背景下异常二硫键应激

所致的细胞骨架崩塌, 现有认识仍不充分。双硫死亡的提出, 为连接代谢障碍与细胞骨架损伤提供了新的机制视角。

本文拟围绕双硫死亡的核心分子机制、与其他调节性细胞死亡方式的异同, 以及其在心肌缺血-再灌注损伤、心肌梗死和心肌肥厚等心血管疾病中的潜在作用进行综述, 重点分析当前证据基础、可能的研究切入点及其转化应用前景, 以期为后续基础与临床研究提供参考。

2. 双硫死亡的分子机制

细胞氧化还原稳态的调控与细胞的存活密切相关[10][11], 而双硫死亡的发生本质上与氧化还原失衡密切相关。为了抵抗氧化应激, 细胞需要合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化分子, 而半胱氨酸作为 GSH 合成的重要原料, 主要依赖细胞膜上的半胱氨酸/谷氨酸反向转运体(system Xc⁻, 也称为 xCT 系统)摄取[12][13]。该转运体由轻链 SLC7A11 和重链 SLC3A2 组成。因此 SLC7A11 是维持细胞氧化还原稳态的重要分子[7][13]。值得注意的是, SLC7A11 在细胞氧化应激适应中具有“双刃剑”特征。

当 SLC7A11 表达不足时, 细胞对半胱氨酸的摄取能力下降, 进而抑制 GSH 的合成[14]。并可以导致谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4)活性降低, 使细胞中累积的脂质过氧化物无法被及时清除[15], 最终导致细胞铁死亡的发生[15]-[17]。相反, 而某些疾病状态下, 尤其部分肿瘤细胞中, SLC7A11 表达往往显著上调, 以增强细胞抵抗应激和铁死亡的能力[12]。然而, 这种适应性改变同时也使细胞对还原力供应形成更高依赖, 从而埋下双硫死亡发生的代谢脆弱性基础。

当 SLC7A11 持续高表达而细胞同时处于葡萄糖缺乏状态时, 磷酸戊糖途径(Pentose Phosphate Pathway, PPP)受限, NADPH 生成不足, 胱氨酸还原过程受阻, 大量摄入胞内的胱氨酸无法转化为半胱氨酸并在胞质中异常积聚。随后, 过量二硫化物在胞内诱发广泛的二硫键应激[18]。二硫键应激的直接攻击目标是细胞的肌动蛋白骨架。异常堆积的二硫化物与肌动蛋白上的游离巯基发生反应, 在蛋白质内形成异常分子间二硫键交联[4], 破坏肌动蛋白丝的动态组装与解聚平衡, 引起 F-actin 纤维发生不可逆的聚集、收缩, 并从质膜上脱离[5], 最终, 整个细胞骨架网络发生灾难性崩溃, 导致细胞死亡。

研究表明, Rac1-WRC-Arp2/3 信号通路在双硫死亡中具有重要调控作用。Rac1 作为小 GTP 酶被激活后, 可招募并变构激活下游的 WAVE 调控复合物(WAVE Regulatory Complex, WRC), 继而促进 Arp2/3 复合物的活化, 进一步诱导肌动蛋白分支状聚合和细胞骨架重塑。在生理状态下, 该通路有助于维持细胞骨架动态平衡; 但在二硫键应激情况下, 其介导的肌动蛋白重塑过程可能为异常二硫键交联提供了偶联的可能, 从而加剧细胞骨架崩溃[18][19]。

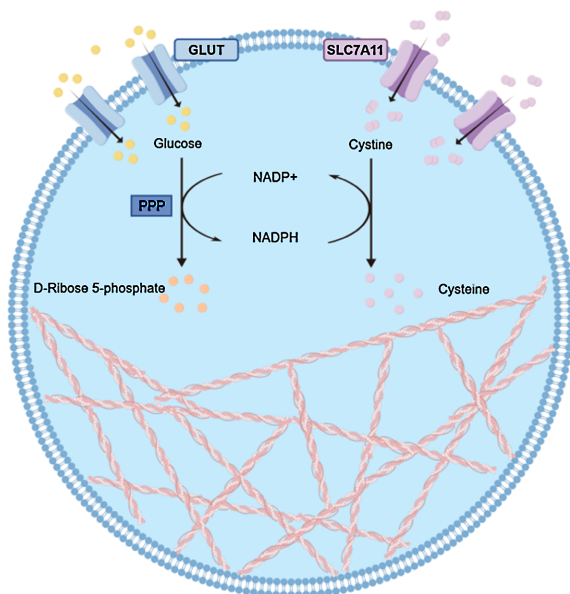
双硫死亡在触发条件、执行靶点及干预方式方面均不同于其他已知细胞死亡方式。与铁死亡相比, 双硫死亡不依赖铁离子蓄积和脂质过氧化, 也不能被 Ferrostatin-1 等经典铁死亡抑制剂所阻断。现有研究提示, 补充葡萄糖以恢复细胞还原力, 或应用二硫键还原剂如二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)和 β -巯基乙醇(β -mercaptoethanol, β -ME), 可在一定程度上抑制双硫死亡[4]。双硫死亡具体分子机制如图 1。

3. 双硫死亡与其它细胞死亡方式的比较

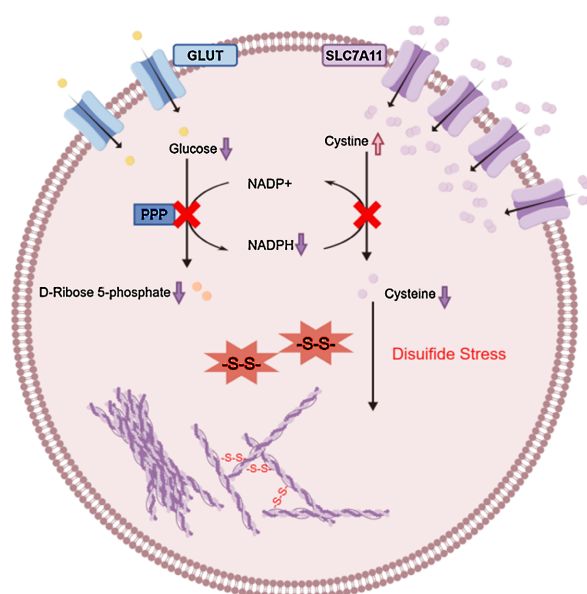
在心血管疾病复杂的病理网络中, 多种调节性细胞死亡途径相互交织并共同影响细胞命运[20][21]。作为近年来新近发现的一种由代谢失衡和二硫键应激驱动的 RCD, 双硫死亡在核心触发条件、执行靶点及干预策略等方面均有别于铁死亡、凋亡等既有细胞死亡方式[4]。为进一步明确其生物学特征及其在心血管系统中的潜在意义, 下面将从主要机制、关键分子等几个方面将双硫死亡与其他主要 RCD 进行比较。

双硫死亡与铁死亡均与氧化还原失衡密切相关, 但二者在致死机制和形态学特征上存在明显差异。

A. Cell Survival (Glucose-sufficient)



B. Disulfidptosis (High SLC7A11+Glucose Starvation)



注: Cell survival: 细胞存活, Glucose-sufficient: 葡萄糖充足, GLUT: 葡萄糖转运蛋白, SLC7A11: 溶质载体家族7的第11个成员, Glucose: 葡萄糖, Cystine: 胱氨酸, Cysteine: 半胱氨酸, PPP: 磷酸戊糖途径, NADP⁺: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸, NADPH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸, D-Ribose-5-phosphate: 核糖-5-磷酸, F-actin: 肌动蛋白, Glucose starvation: 葡萄糖缺乏, -S-S-: 二硫化物堆积; Disulfide stress: 二硫键应激, Disulfidptosis: 双硫死亡。在葡萄糖充足时(左), 葡萄糖通过磷酸戊糖途径(Pentose Phosphate Pathway, PPP)生成足量NADPH, 用于将胱氨酸还原为半胱氨酸, 用于合成谷胱甘肽, 维持细胞存活。葡萄糖匮乏且SLC7A11高表达时(右), PPP途径受阻, NADPH耗竭, 导致胱氨酸大量堆积并引发二硫化物应激, 致使肌动蛋白等细胞骨架蛋白发生异常二硫键交联, 最终引发细胞骨架崩溃和细胞死亡。

Figure 1. Schematic illustration of the molecular mechanism of disulfidptosis

图 1. 双硫死亡的分子机制示意图

铁死亡的核心在于铁依赖性脂质过氧化失控, 其关键是GPX4活性降低导致的细胞膜脂质过氧化积聚并最终破坏膜结构完整性[21]。相比之下, 双硫死亡主要发生于SLC7A11高表达且葡萄糖缺乏的代谢背景下, 其核心事件为NADPH耗竭后胱氨酸异常积聚并诱发二硫键应激, 最终导致肌动蛋白骨架异常交联和崩塌[4]。因此, 从攻击靶点的角度分析, 铁死亡摧毁的是细胞膜, 而双硫死亡破坏的是细胞骨架。

由于攻击靶点不同, 双硫死亡与铁死亡在干预策略上也存在差异。铁死亡可以被铁螯合剂或亲脂性抗氧化剂有效抑制[15][21], 而双硫死亡则更依赖于恢复细胞还原力或直接减轻二硫键应激[4][22], 补充葡萄糖、应用DTT等还原剂。现有研究显示, 两类抑制剂之间并不存在完全可替代性, 这也进一步提示双硫死亡与铁死亡属于机制不同的细胞死亡通路。

在心肌缺血-再灌注损伤等心血管疾病中, 双硫死亡与铁死亡可能并存, 协同加重心肌组织损伤。心脏缺血及再灌注早期的强烈氧化应激可为铁死亡发生提供条件, 而再灌注期的代谢紊乱、能量危机及SLC7A11表达变化, 则可能增加细胞发生双硫死亡发生的可能性[3][23][24]。不同细胞死亡方式何者占主导, 可能与细胞本身的代谢状态、SLC7A11表达水平、铁离子负荷以及GPX4活性等因素有关[21][24][25]。因此, 在多通路共同参与的病理背景下, 联合干预不同RCD通路或许较单一通路抑制更具潜在优势[3], 但这仍需更多实验证据支持。

与凋亡、坏死性凋亡和焦亡等传统 RCD 相比, 双硫死亡的另一特点在于其并非主要依赖经典蛋白酶或激酶级联反应触发。凋亡的发生依赖于 Caspase 蛋白酶级联反应的激活, 坏死性凋亡主要通过 RIPK1/RIPK3/MLKL 激酶信号轴介导, 焦亡则是与炎症小体和 Gasdermin 家族蛋白成孔效应密切相关[26]。相比之下, 双硫死亡更直接地由特定代谢微环境下的二硫键应激和细胞骨架异常交联所驱动。因此, 其干预思路也可能不同于传统 RCD, 更应关注胱氨酸代谢、NADPH 稳态及细胞骨架稳定性的调控[24]。双硫死亡与其他主要调节性细胞死亡方式的具体差异见下表 1。

Table 1. Comparison of disulfidptosis with other major forms of regulated cell death

表 1. 双硫死亡与其他主要调节性细胞死亡方式比较

	双硫死亡	铁死亡	凋亡	坏死性凋亡	焦亡
核心事件	肌动蛋白骨架二硫键交联与崩塌[4]	铁依赖的脂质过氧化物堆积[16]	Caspase 激活导致的 DNA 片段化与核碎裂[27]	坏死小体介导的质膜破裂[2]	Gasdermin 蛋白成孔介导的细胞焦裂[2]
关键分子	SLC7A11, NADPH, 肌动蛋白[4]	GPX4, Fe ²⁺ , ACSL4 [18]	Caspase-3/8/9、Bcl-2 家族[27]	RIPK1、RIPK3、MLKL [2]	Caspase-1/4/5/11, GSDMD, 炎症小体 [2]
触发条件	SLC7A11 高表达与葡萄糖缺乏(致 NADPH 耗竭) [4]	GSH 耗竭、GPX4 抑制、铁超载[18]	死亡受体激活、DNA 损伤、线粒体损伤[27]	死亡受体/TLR 激活、Caspase-8 抑制[2]	病原相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)激活炎症小体[2]
形态学标志	细胞骨架收缩、肌动蛋白丝脱离质膜[4]	线粒体皱缩、膜密度增高、脂质过氧化[18]	细胞皱缩、核固缩、凋亡小体[28]	细胞肿胀、膜完整性丧失、内容物释放[2]	细胞肿胀、膜孔形成、大量炎症因子释放[2]
特异性抑制剂	代谢干预: 葡萄糖; 还原剂: DTT, β -ME [4]	铁螯合剂: 去铁胺; 抗氧化剂: Ferrostatin-1 [18]	Caspase 抑制剂: Z-VAD-FMK [29]	RIPK1 抑制剂: Necrostatin-1 [2]	Caspase-1 抑制剂: VX-765; NLRP3 抑制剂[2]
与 CVDs 中的关联	心肌 I/R 损伤; 急性心肌梗死[24][30]	心肌 I/R 损伤; 心衰; 动脉粥样硬化[31][32]	心梗后细胞丢失; 心衰进展[2]	心肌 I/R 损伤; 心肌炎[2]	动脉粥样硬化; 心肌炎[2]

4. 双硫死亡在特定心血管疾病中的潜在作用

4.1. 心肌缺血 - 再灌注损伤

心肌缺血 - 再灌注损伤是指心肌在经历缺血后恢复血流灌注时, 组织损伤反而进一步加重的一种复杂病理过程。

心肌缺血 - 再灌注损伤涉及能量代谢障碍、氧化应激、钙超载、线粒体功能障碍及炎症反应等多个环节。缺血状态下, 心肌细胞有氧代谢中断, ATP 生成急剧减少, 无氧糖酵解代偿性增强, 导致乳酸等代谢产物堆积[33]; 再灌注后大量氧气重新进入组织, 线粒体电子传递链、黄嘌呤氧化酶及中性粒细胞 NADPH 氧化酶等途径可迅速产生大量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS), 进而攻击细胞膜、蛋白质和 DNA [33][34]。与此同时, 缺血和再灌注还可诱发细胞内 Na⁺和 Ca²⁺稳态失衡, 导致线粒体钙超载、线粒体通透性转换孔异常开放及膜电位破坏, 进一步抑制 ATP 合成并启动细胞死亡程序[35][36]。此外, 再灌注后炎症细胞浸润及炎症因子释放也会加重继发性心肌损伤, 最终导致心肌细胞不可逆损失[37][38]。

双硫死亡的发生条件与心肌缺血 - 再灌注损伤中的多个病理环节存在一定关联。I/R 过程中大量 ROS 生成可直接氧化蛋白质巯基并加速 GSH 消耗, 导致细胞内氧化还原平衡失调[3][24]; 同时, 再灌注期的

代谢应激和还原力不足也可能影响胱氨酸代谢通路稳态。细胞经 SLC7A11 摄入的胱氨酸如果无法被 NADPH 依赖的还原系统及时转化,便可能在胞内积聚并诱发二硫键应激,从而增加双硫死亡发生的可能性[7] [23]。双硫死亡所致的肌动蛋白骨架异常交联和崩塌,可能与 I/R 本身导致的氧化损伤、钙超载和线粒体功能障碍共同作用,加重心肌细胞结构损伤和收缩功能异常[12]。不过,需要指出的是,双硫死亡并不意味着对既有 I/R 损伤机制的替代性解释,而更可能是对其下游结构性损伤环节的补充。钙超载可通过激活 calpain 促进骨架蛋白降解[39] [40],氧化应激可直接氧化蛋白巯基并加剧还原失衡[41] [42],ATP 耗竭则削弱细胞维持骨架动态重塑的能力[43];而在 SLC7A11 高表达、葡萄糖利用受限和 NADPH 供给不足的特定条件下,细胞骨架损伤可将进一步加重。因此,双硫死亡的意义在于提示在心肌 I/R 背景下,细胞骨架损伤除可由传统蛋白水解与氧化损伤机制介导外,还可能存在一条以二硫键异常交联为核心的新路径。

4.2. 心肌梗死(Myocardial Infarction, MI)

心肌梗死是由冠状动脉急性、持续性闭塞所致的急性心肌缺血坏死性疾病。其核心病理基础通常为动脉粥样硬化斑块破裂后继发血小板活化和血栓形成,最终导致冠状动脉血流中断[44]。与可逆性缺血不同,心肌梗死核心区域以心肌细胞凝固性坏死为主要病理特征[45],而在梗死边缘区和成功接受再灌注治疗的区域,则会发生典型的缺血-再灌注损伤,出现氧化应激、钙超载、炎症风暴及多种程序性细胞死亡途径的激活等现象[2] [33]。心肌梗死后还会启动持续数周至数月的心室重构过程,涉及炎症清除、组织修复、瘢痕形成以及心室结构与功能重塑等分子、细胞和组织层面的动态变化,并直接影响患者长期预后[46]。

从机制上看,双硫死亡与心肌梗死过程中存在的氧化应激、代谢紊乱及细胞结构损伤具有一定相关性。已有研究表明,SLC7A11 表达变化与心肌缺血-再灌注损伤及心肌梗死模型中的细胞损伤程度和心功能改变相关[47]。另有研究显示,外泌体可通过 miR-26b-5p/SLC7A11 轴抑制铁死亡并减轻心肌梗死损伤[48]。这些结果提示,SLC7A11 及其相关氧化还原代谢网络在心肌损伤过程中具有重要调控作用。然而,需要指出的是,目前关于双硫死亡直接参与心肌梗死的证据仍相对有限,现有研究更多提示其潜在的机制关联,而非已被明确证实的致病通路。因此,进一步验证双硫死亡在心肌梗死中的具体作用,有望为理解心肌细胞死亡机制及探索靶向 SLC7A11 相关通路的干预策略提供新思路。

4.3. 心肌肥厚(Myocardial Hypertrophy)

心肌肥厚是心脏在长期压力或容量负荷增加条件下发生的适应性或病理性改变,主要表现为心肌细胞肥大、间质纤维化及基因表达重编程[49]。其发生涉及机械应力感受、神经体液因子激活以及多种细胞内信号通路调控,如 MAPK、PI3K/Akt/mTOR 等[50] [51]。早期心肌肥厚具有一定代偿意义,有助于心脏维持泵血功能;但持续的压力负荷可逐渐导致舒张功能障碍、能量代谢异常,最终发展为心力衰竭、心律失常甚至心源性猝死[52]-[54]。近年来,凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等程序性细胞死亡方式已被认为参与心肌肥厚由代偿向失代偿转变的过程[51] [54] [55]。

在心肌肥厚向心力衰竭进展的过程中,持续的机械和代谢刺激可激活多种炎症信号通路及细胞死亡程序。已有研究提示,细胞骨架重塑不仅影响心肌细胞的收缩与舒张功能,还可能参与炎症小体激活,其中 NLRP3 炎症小体可促进 Caspase-1 成熟及下游促炎因子释放,从而加重心肌炎症反应和组织损伤[56]。基于此推测,若双硫死亡这一以细胞骨架异常交联和崩塌为主要特征的过程发生于肥厚心肌,可能通过加重细胞骨架损伤、炎症反应和功能障碍而参与疾病进展[57]。然而,与心肌缺血-再灌注损伤和心肌梗死相比,目前双硫死亡在心肌肥厚中的研究仍更为初步,尚缺乏直接证据加以证实。未来有必要进

一步验证双硫死亡在肥厚心肌中的发生及其与炎症、功能障碍等下游事件之间的因果关系。

5. 双硫死亡的潜在生物标志物与转化应用前景

尽管双硫死亡被认为具有一定的诊断与治疗转化潜力，但目前其在心血管疾病中的研究仍处于起步阶段，尚缺乏公认且可直接用于临床检测的特异性生物标志物。基于其分子机制，相关候选指标可主要从以下几方面考虑：第一，SLC7A11 异常表达可提示细胞胱氨酸摄取增强及对还原力的依赖增加，因而可能作为反映双硫死亡易感性的上游指标；第二，NADPH 耗竭、胱氨酸 - 半胱氨酸稳态失衡及谷胱甘肽代谢异常等，可作为反映代谢 - 氧化还原失衡状态的辅助线索；第三，细胞骨架蛋白异常二硫键交联作为双硫死亡的特征性事件，相关氧化修饰片段或蛋白复合物理论上更具潜在特异性。总体而言，未来更可行的方向可能是联合上游转运分子、代谢还原状态及细胞骨架损伤标志物，构建反映双硫死亡活性的综合评估体系。需要指出的是，以上推断目前仍主要基于机制分析，尚缺乏充分的心血管临床证据支持，仍有待后续研究进一步验证。

6. 小结与展望

双硫死亡是一种由 SLC7A11 高表达和葡萄糖缺乏共同驱动、以异常二硫键应激和肌动蛋白骨架崩塌为主要特征的新型调节性细胞死亡方式。现有研究表明，双硫死亡所涉及的代谢应激、氧化还原失衡及细胞骨架损伤，与多种心血管疾病中的关键病理过程存在一定机制关联，为认识心肌缺血 - 再灌注损伤、心肌梗死及心肌肥厚等疾病提供了新的研究视角。然而，目前双硫死亡在心血管系统中的直接证据仍较有限，其特异性分子标志、与其他细胞死亡方式的交叉关系及可转化干预价值仍需进一步阐明。鉴于双硫死亡以细胞骨架损伤为主要执行特征，而心肌细胞对细胞骨架完整性具有高度依赖，因此其在心脏疾病中的潜在意义值得持续关注。未来研究除需进一步明确双硫死亡在心血管系统中的真实发生条件、关键调控节点及其与铁死亡、凋亡等通路的交互外，还应重点关注其可转化标志物的筛选。例如，围绕 SLC7A11 表达水平、NADPH/胱氨酸代谢失衡以及细胞骨架蛋白异常二硫键交联产物等候选指标，探索其在组织和外周血中的可检测性、特异性及预后价值。只有在机制验证与标志物开发同步推进的基础上，双硫死亡才可能真正从一种新型细胞死亡概念，发展为心血管疾病风险分层和干预决策的潜在工具。

参考文献

- [1] Virani, S.S., Alonso, A., Benjamin, E.J., *et al.* (2020) Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **141**, e139-e596.
- [2] Del Re, D.P., Amgalan, D., Linkermann, A., Liu, Q. and Kitsis, R.N. (2019) Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiological Reviews*, **99**, 1765-1817. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>
- [3] Zhu, L., Liu, Y., Wang, K. and Wang, N. (2025) Regulated Cell Death in Acute Myocardial Infarction: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Ageing Research Reviews*, **104**, Article 102629. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102629>
- [4] Liu, X., Nie, L., Zhang, Y., Yan, Y., Wang, C., Colic, M., *et al.* (2023) Actin Cytoskeleton Vulnerability to Disulfide Stress Mediates Disulfidptosis. *Nature Cell Biology*, **25**, 404-414. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01091-2>
- [5] Machesky, L.M. (2023) Deadly Actin Collapse by Disulfidptosis. *Nature Cell Biology*, **25**, 375-376. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01100-4>
- [6] Li, H., Lin, L., Xia, Y., Xie, Y. and Yang, X. (2022) Research Progress on the Role of Ferroptosis in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 1077332. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1077332>
- [7] Koppula, P., Zhuang, L. and Gan, B. (2021) Cystine Transporter SLC7A11/xCT in Cancer: Ferroptosis, Nutrient Dependency, and Cancer Therapy. *Protein & Cell*, **12**, 599-620. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
- [8] Han, H.S., Hao, M.Y., Li, H.J., *et al.* (2025) Role of Disulfidptosis in Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Cellular Signalling*, **141**, Article 112277. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.112277>

- [9] Zhang, Y., Ni, Q., Chen, Y., Pei, Z. and Xu, X. (2025) The Molecular Mechanisms of Disulfidptosis and Its Role in Diabetes Mellitus and Its Complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **191**, Article 118499. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118499>
- [10] Liu, X. and Gan, B. (2021) Glucose Starvation Induces NADPH Collapse and Disulfide Stress in SLC7A11high Cancer Cells. *Oncotarget*, **12**, 1629-1630. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27993>
- [11] Cyr, A.R. and Domann, F.E. (2011) The Redox Basis of Epigenetic Modifications: From Mechanisms to Functional Consequences. *Antioxidants & Redox Signaling*, **15**, 551-589. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3492>
- [12] Koppula, P., Zhuang, L. and Gan, B. (2021) Cystine Transporter SLC7A11/xCT in Cancer: Ferroptosis, Nutrient Dependency, and Cancer Therapy. *Protein & Cell*, **12**, 599-620. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
- [13] Wu, G., Lupton, J.R., Turner, N.D., Fang, Y. and Yang, S. (2004) Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *The Journal of Nutrition*, **134**, 489-492. <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>
- [14] Li, T., Song, Y., Wei, L., Song, X. and Duan, R. (2024) Disulfidptosis: A Novel Cell Death Modality Induced by Actin Cytoskeleton Collapse and a Promising Target for Cancer Therapeutics. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 491. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01871-9>
- [15] Xie, L., Fefelova, N., Pamarthi, S.H. and Gwathmey, J.K. (2022) Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Relevance to Cardiovascular Disease. *Cells*, **11**, Article 2726. <https://doi.org/10.3390/cells11172726>
- [16] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [17] Chen, Z., Yan, Y., Qi, C., Liu, J., Li, L. and Wang, J. (2021) The Role of Ferroptosis in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Significance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 733229. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.733229>
- [18] Liu, X., Zhuang, L. and Gan, B. (2024) Disulfidptosis: Disulfide Stress-induced Cell Death. *Trends in Cell Biology*, **34**, 327-337. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.07.009>
- [19] Chen, B., Chou, H., Brautigam, C.A., Xing, W., Yang, S., Henry, L., *et al.* (2017) Rac1 GTPase Activates the WAVE Regulatory Complex through Two Distinct Binding Sites. *eLife*, **6**, e29795. <https://doi.org/10.7554/elife.29795>
- [20] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [21] Zhao, Y., Linkermann, A., Takahashi, M., Li, Q. and Zhou, X. (2025) Ferroptosis in Cardiovascular Disease: Regulatory Mechanisms and Therapeutic Implications. *European Heart Journal*, **46**, 3247-3260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf374>
- [22] Zheng, T., Liu, Q., Xing, F., Zeng, C. and Wang, W. (2023) Disulfidptosis: A New Form of Programmed Cell Death. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02712-2>
- [23] Liu, X., Olszewski, K., Zhang, Y., Lim, E.W., Shi, J., Zhang, X., *et al.* (2020) Cystine Transporter Regulation of Pentose Phosphate Pathway Dependency and Disulfide Stress Exposes a Targetable Metabolic Vulnerability in Cancer. *Nature Cell Biology*, **22**, 476-486. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0496-x>
- [24] Chen, L., Wei, J., Deng, G. and Xu, G. (2025) Disulfidptosis-Related Gene in Acute Myocardial Infarction and Its Diagnostic Value and Functions Based on Bioinformatics Analysis and Machine Learning. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article 1513342. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1513342>
- [25] Liu, Y., Yu, Z., Lu, Y., Liu, Y., Chen, L. and Li, J. (2025) Progress in the Study of the Mechanism of Ferroptosis in Coronary Heart Disease and Clinical Intervention Strategies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article 1545231. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1545231>
- [26] 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>
- [27] Moyer, A., Tanaka, K. and Cheng, E.H. (2025) Apoptosis in Cancer Biology and Therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **20**, 303-328. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-115023>
- [28] Kerr, J.F.R., Wyllie, A.H. and Currie, A.R. (1972) Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, **26**, 239-257. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
- [29] Liu, M., Shi, L., Zou, X., Zheng, X., Zhang, F., Ding, X., *et al.* (2016) Caspase Inhibitor zVAD-fmk Protects against Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury via Inhibiting Inflammation and Apoptosis. *Pancreatology*, **16**, 733-738. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.002>
- [30] 杨林, 方林, 陈嵩, 等. 基于双硫死亡的心肌缺血再灌注损伤相关风险基因筛选及分析[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(4): 401-408.

- [31] Fang, X., Wang, H., Han, D., Xie, E., Yang, X., Wei, J., *et al.* (2019) Ferroptosis as a Target for Protection against Cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 2672-2680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821022116>
- [32] Li, C., Liu, R., Xiong, Z., Bao, X., Liang, S., Zeng, H., *et al.* (2024) Ferroptosis: A Potential Target for the Treatment of Atherosclerosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **56**, 331-334. <https://doi.org/10.3724/abbs.2024016>
- [33] Hausenloy, D.J. and Yellon, D.M. (2013) Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Neglected Therapeutic Target. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 92-100. <https://doi.org/10.1172/jci62874>
- [34] Zweier, J.L. and Talukder, M.A.H. (2006) The Role of Oxidants and Free Radicals in Reperfusion Injury. *Cardiovascular Research*, **70**, 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.02.025>
- [35] Halestrap, A.P. and Richardson, A.P. (2015) The Mitochondrial Permeability Transition: A Current Perspective on Its Identity and Role in Ischaemia/Reperfusion Injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **78**, 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.018>
- [36] Murphy, E. and Steenbergen, C. (2008) Mechanisms Underlying Acute Protection from Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Physiological Reviews*, **88**, 581-609. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2007>
- [37] Frangogiannis, N.G. (2014) The Inflammatory Response in Myocardial Injury, Repair and Remodeling. *Nature Reviews Cardiology*, **11**, 255-265. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.28>
- [38] Sies, H. and Jones, D.P. (2020) Reactive Oxygen Species (ROS) as Pleiotropic Physiological Signalling Agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 363-383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
- [39] Belcastro, A.N., Shewchuk, L.D. and Raj, D.A. (1998) Exercise-Induced Muscle Injury: A Calpain Hypothesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **179**, 135-145. <https://doi.org/10.1023/A:1006816123601>
- [40] Papp, Z., van der Velden, J. and Stienen, G.J. (2000) Calpain-I Induced Alterations in the Cytoskeletal Structure and Impaired Mechanical Properties of Single Myocytes of Rat Heart. *Cardiovascular Research*, **45**, 981-993. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00374-0](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00374-0)
- [41] Kemp, M., Go, Y. and Jones, D.P. (2008) Nonequilibrium Thermodynamics of Thiol/Disulfide Redox Systems: A Perspective on Redox Systems Biology. *Free Radical Biology and Medicine*, **44**, 921-937. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.008>
- [42] Baba, S.P. and Bhatnagar, A. (2018) Role of Thiols in Oxidative Stress. *Current Opinion in Toxicology*, **7**, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.03.005>
- [43] Gourlay, C.W. and Ayscough, K.R. (2005) The Actin Cytoskeleton in Ageing and Apoptosis. *FEMS Yeast Research*, **5**, 1193-1198. <https://doi.org/10.1016/j.femsyr.2005.08.001>
- [44] Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Chaitman, B.R., Bax, J.J., Morrow, D.A., *et al.* (2018) Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- [45] Kalogeris, T., Baines, C.P., Krenz, M., *et al.* (2012) Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **298**, 229-317.
- [46] Cohn, J.N., Ferrari, R. and Sharpe, N. (2000) Cardiac Remodeling—Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, **35**, 569-582. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00630-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00630-0)
- [47] Ye, J., Lyu, T., Li, L., Liu, Y., Zhang, H., Wang, X., *et al.* (2023) Ginsenoside Re Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Induced Ferroptosis via miR-144-3p/SLC7A11. *Phytomedicine*, **113**, Article 154681. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154681>
- [48] Li, H., Ding, J., Liu, W., Wang, X., Feng, Y., Guan, H., *et al.* (2023) Plasma Exosomes from Patients with Acute Myocardial Infarction Alleviate Myocardial Injury by Inhibiting Ferroptosis through miR-26b-5p/SLC7A11 Axis. *Life Sciences*, **322**, Article 121649. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121649>
- [49] Chatla, H., Hema, G., Paturi, G., *et al.* (2025) Physiological and Pathological Hypertrophic Cardiomyopathy. *International Journal for Multidisciplinary Research*, **7**, 1-11. <https://doi.org/10.36948/ijfmr.2025.v07i01.34963>
- [50] Gallo, S., Vitacolonna, A., Bonzano, A., Comoglio, P. and Crepaldi, T. (2019) ERK: A Key Player in the Pathophysiology of Cardiac Hypertrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2164. <https://doi.org/10.3390/ijms20092164>
- [51] Bazgir, F., Nau, J., Nakhaei-Rad, S., Amin, E., Wolf, M.J., Saucerman, J.J., *et al.* (2023) The Microenvironment of the Pathogenesis of Cardiac Hypertrophy. *Cells*, **12**, Article 1780. <https://doi.org/10.3390/cells12131780>
- [52] 门素珍, 董浩, 孙孟华, 等. 心肌肥厚重塑的免疫机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(3): 317-320.
- [53] Wehbe, N., Nasser, S.A., Pintus, G., *et al.* (2019) MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy. *International Journal of Molecular*

-
- Sciences*, **20**, Article 4714. <https://doi.org/10.3390/ijms20194714>
- [54] Taverna, S., Tonacci, A., Ferraro, M., *et al.* (2022) High Mobility Group Box 1: Biological Functions and Relevance in Oxidative Stress Related Chronic Diseases. *Cells*, **11**, Article 849. <https://doi.org/10.3390/cells11050849>
- [55] Zhang, X., Lei, F., Wang, X., *et al.* (2020) NULP1 Alleviates Cardiac Hypertrophy by Suppressing NFAT3 Transcriptional Activity. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, **9**, e016419. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016419>
- [56] Swanson, K.V., Deng, M. And Ting, J.P.Y. (2019) The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
- [57] Wang, X., Lin, J., Li, Z., *et al.* (2023) In What Area of Biology Has a “New” Type of Cell Death Been Discovered? *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1878**, Article 188955.