



线粒体氧化膜裂解死亡——连接饮食干预和先天免疫激活的新型细胞死亡途径*

王 仪^{1)**} 陈 哲^{1,2)**} 李 新^{1,2)***} 陈临溪^{1,2)***}

(¹) 南华大学药学院药理学教研室, 衡阳 421001; (²) 湖南环境生物职业技术学院, 衡阳 421001)

摘要 禁食等饮食干预策略在抗肿瘤治疗中的协同效应正受到越来越多的关注, 但其背后的具体作用机制尚未得到充分阐明。近期研究揭示了一种被称为“线粒体氧化膜裂解死亡”的全新细胞死亡模式, 这为理解禁食干预肿瘤治疗提供了新的分子机制视角。线粒体氧化膜裂解死亡主要由代谢紊乱与先天免疫激活协同触发, 其核心机制在于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2 (mTORC2) 信号通路介导受损线粒体与质膜形成长时间的异常接触, 导致局部活性氧类 (ROS) 的大量释放并进一步引发质膜的脂质过氧化, 最终导致细胞物理性裂解死亡。这种死亡方式与经典的凋亡、焦亡、坏死性凋亡和铁死亡最大的区别在于其不依赖于胱天蛋白酶 (caspase) 或消皮素 D (GSDMD)。本述评旨在系统阐述线粒体氧化膜裂解死亡的发生过程、分子机制以及与其他经典死亡方式的区别, 并深入探讨其在肿瘤性疾病中的临床转化潜力。在肿瘤性疾病中, 靶向诱导线粒体氧化膜裂解死亡可以提升现有抗肿瘤药物的疗效并克服其化疗耐药, 但在临床应用中需进一步优化禁食等干预方案, 以在安全性与治疗效果之间取得最佳平衡。

关键词 线粒体氧化膜裂解死亡, 细胞死亡, 禁食, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2 (mTORC2), 肿瘤治疗

中图分类号 Q255, Q493

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0075

CSTR: 32369.14.pibb.20260075

禁食通常被作为一种经典的非药物干预手段, 被证实可协同化疗促进肿瘤细胞发生凋亡或坏死等经典死亡, 以克服耐药并抑制肿瘤进展^[1]。近日, 美国范安德研究中心的 Wang 等^[2] 在《细胞》(Cell) 杂志发表最新研究成果, 发现在脂多糖引发的先天免疫激活状态 (如脓毒症) 下, 禁食会协同先天免疫诱导线粒体与质膜形成异常且持久的接触, 最终导致质膜破裂和细胞死亡。他们将这种由线粒体驱动、涉及氧化应激、并导致质膜裂解的全新死亡形式命名为“Mitoxyperilysis”, 对应的中文可以译为“线粒体氧化膜裂解死亡”。本述评将从饮食干预的视角, 深入剖析禁食如何协同先天免疫激活、触发线粒体-质膜接触并最终诱导细胞死亡的机制。这一发现不仅定义了全新的细胞死亡形式, 也为肿瘤疾病的临床治疗提供了重要的理论依据和潜在干预靶点。

1 线粒体氧化膜裂解死亡的发现与机制

传统的细胞死亡模式 (如凋亡、坏死、铁死亡

等) 通常由特定信号分子所触发, 例如胱天蛋白酶8 (cysteine-aspartic acid protease 8, caspase-8) 依赖的凋亡与坏死, 以及铁依赖的脂质过氧化驱动的铁死亡。然而, Wang 等^[2] 在脂多糖诱导的脓毒性休克小鼠模型中观察到与传统观念相悖的现象, 即在先天免疫系统被脂多糖激活的病理状态下, 通常被认为具有抗炎保护作用的禁食反而会显著加剧细胞死亡。值得注意的是, 这种细胞死亡在敲除经典细胞死亡共同上游信号分子 caspase-8 后依然发生, 提示其中可能存在一种区别于传统 caspase-8 依赖

* 国家自然科学基金 (82173813), 湖南省自然科学基金 (2024JJ5346, 2024JJ7432), 郴州国家可持续发展议程创新示范区建设专项 (2023sfq05), 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心慢病管理研究项目 (GWJJMB202510021162), 中国博士后科学基金 (2023M741607) 和南华大学博士科研启动金 (5525QD034) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

李新 Tel: 0734-8282914, E-mail: 344648298@qq.com

陈临溪 Tel: 0734-8281587, E-mail: 1995001765@usc.edu.cn

收稿日期: 2026-02-27, 接受日期: 2026-03-04

的凋亡及坏死的新型细胞死亡形式。基于这一线索,研究者通过高分辨率显微成像技术进行深入解析,最终揭示了一种全新的细胞死亡机制:该过程依赖于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2) 信号介导的线粒体与质膜之间持续超过20 min的接触,最终导致细胞崩解。据此,研究者将这种新型细胞死亡方式命名为“mitoxyperilysis”,即线粒体氧化膜裂解死亡。

该死亡方式的核心机制在于先天免疫激活与代谢紊乱的协同作用引发了线粒体的定位异常。具体而言,在脂多糖触发的先天免疫激活及禁食所致的代谢紊乱的协同压力下,细胞内首先发生谷胱甘肽耗竭,致使线粒体遭受严重氧化损伤,与此同时,通过一条独立于氧化应激的途径,mTORC2信号通路被激活,进而抑制细胞骨架活性,直接驱动线

粒体与质膜形成持续超过20 min的异常接触。在这一异常接触过程中,受损线粒体产生并释放大量的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS),这些ROS氧化线粒体邻近质膜,引发局部质膜脂质过氧化并最终导致质膜完整性丧失、细胞裂解(图1)。体内实验进一步证实了这一协同效应的病理意义。在B16黑色素瘤异位肿瘤模型中,仅当与瘤内注射脂多糖同时实施,即模拟“代谢紊乱+先天免疫激活”双重打击时,才能充分耗竭肿瘤内的葡萄糖等关键代谢物,并显著诱导肿瘤坏死与退缩,而单独进行禁食或单独触发瘤内免疫反应,仅能抑制肿瘤生长,并不能引发大规模的肿瘤细胞坏死性死亡。这一结果表明,线粒体氧化膜裂解死亡作为一种情境依赖性的细胞死亡程序,其发生需要代谢与免疫信号的协同启动。

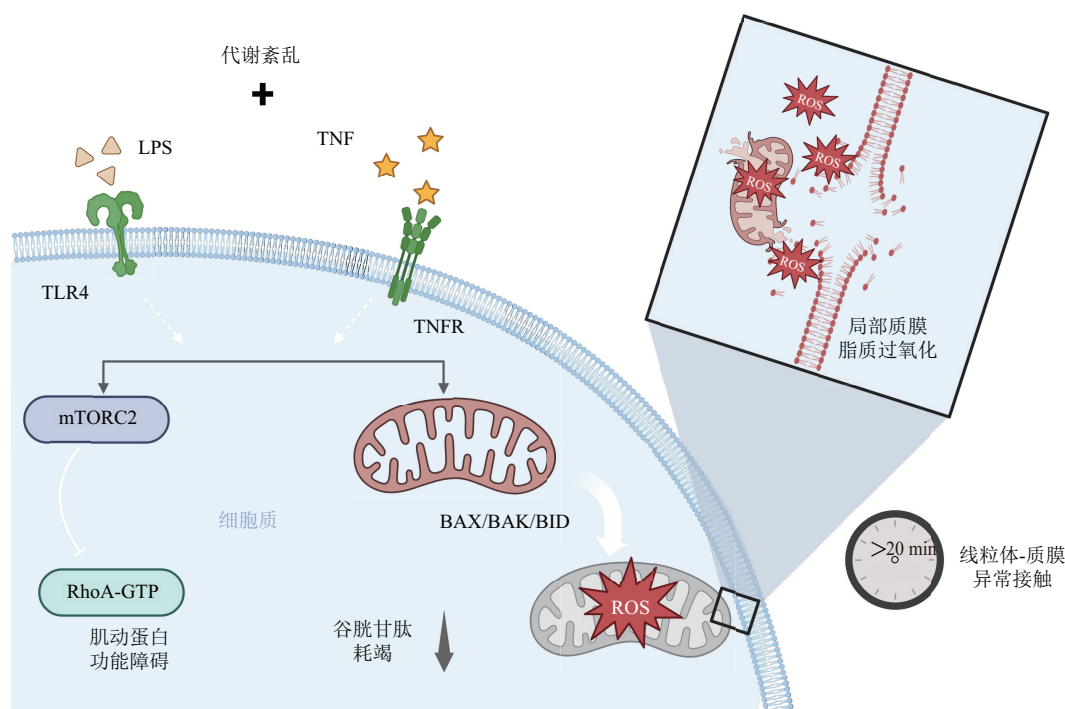


Fig. 1 Regulatory mechanisms of mitoxyperilysis

图1 线粒体氧化膜裂解死亡调控机制

LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide); TLR4: Toll样受体4 (Toll-like receptor 4); TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor); TNFR: 肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor); mTORC2: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2 (mammalian target of rapamycin complex 2); RhoA-GTP: Ras同源蛋白家族成员A-三磷酸鸟苷结合体 (Ras homolog family member A-guanosine triphosphate); BAX: BCL-2相关X蛋白 (BCL-2-associated X protein); BAK: BCL-2拮抗因子/杀手 (BCL-2 antagonist/killer); BID: BH3结构域凋亡诱导蛋白 (BH3 interacting-domain death agonist); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species)。图片使用<https://BioRender.com>绘制而成。

2 线粒体氧化膜裂解死亡模式与常见细胞死亡模式的比较

线粒体氧化膜裂解死亡作为一种由代谢紊乱和先天免疫激活协同触发的新型死亡形式, 其独特的分子调控网络与执行机制显著区别于当前已知的其他程序性细胞死亡模式, 如凋亡、焦亡、坏死性凋亡以及铁死亡。与依赖 caspase-8、维持膜完整性的细胞凋亡不同, 该过程不依赖于 caspase-8 的启动, 且不能被广谱 caspase 抑制剂所阻断; 其最终表现为质膜的物理性破裂, 而非凋亡所维持的膜完整性; 与依赖于消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD)、混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 等成孔蛋白的细胞焦亡或坏死性凋亡相异, 该过程不依赖

GSDMD 或 MLKL 等成孔蛋白在质膜上形成孔洞, 而是由 mTORC2 特异介导的、超过 20 min 的长时程线粒体-质膜异常接触所驱动; 此外, 与铁依赖性的铁死亡相比, 尽管二者均涉及脂质过氧化, 但线粒体氧化膜裂解死亡对铁离子的依赖性并非其核心特征, 其发生严格依赖于“代谢压力-免疫信号”这一独特的协同上游信号。综上所述, 线粒体氧化膜裂解死亡是一种由细胞器间异常相互作用如线粒体-质膜异常持续接触导致的局部膜损伤和细胞裂解性死亡形式。

在实验层面, 线粒体氧化膜裂解死亡形式可通过一系列特征性表型进行识别与区分, 主要包括线粒体膜电位的特异性变化^[2]、对 mTORC2 而非 mTORC1 的严格依赖性^[3], 以及细胞骨架重排和功能抑制等关键细胞事件^[4-7] (表1)。这些特征共同构成了其区别于其他死亡途径的鉴别基础。

Table 1 Comparison of different cell death pathways

表1 不同细胞死亡途径比较

	触发因素	执行因子	鉴别要点	参考文献
线粒体氧化膜裂解死亡	先天免疫激活协同代谢紊乱	mTORC2、BAX/BAK/BID	线粒体膜电位时间依赖性降低, 且线粒体与质膜接触时间显著延长; 依赖于 mTORC2 活性, mTORC1 无影响; RhoA 下调, 细胞骨架动态抑制	[2]
凋亡	DNA 损伤、营养匮乏、氧化应激	Caspase、BCL-2、p53	线粒体膜电位先短暂升高, 后急速降低; RhoA 上调, 细胞骨架动态收缩, 重塑	[3-4]
焦亡	病原体激活/细胞受损释放炎症小体	Caspase-1/4/5/11、GSDMD	线粒体膜电位快速且持续的升高; 细胞骨架破坏	[3, 5]
坏死性凋亡	死亡相关受体激活, 且凋亡被抑制	RIPK1/RIPK3/MLKL	线粒体膜电位时间依赖性升高; RhoA 上调, 细胞骨架收缩	[3, 6]
铁死亡	铁超载且 GPX4 失活	GPX4、SLC7A11、ACSL4	线粒体膜电位稳定升高; mTORC1 抑制铁死亡; 细胞骨架微管蛋白脱聚	[3, 7]

mTORC: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 2 (mammalian target Of rapamycin complex); BAX: BCL-2 相关 X 蛋白 (BCL-2-associated X protein); BAK: BCL-2 拮抗因子/杀手 (BCL-2 antagonist/killer); BID: BH3 结构域凋亡诱导蛋白 (BH3 interacting-domain death agonist); RhoA: Ras 同源蛋白家族成员 A (Ras homolog family member A); caspase: 胱天蛋白酶 (cysteine-aspartic acid protease); BCL-2: B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2); p53: 肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53); GSDMD: 消皮素 D (gasdermin D); RIPK: 受体相互作用蛋白激酶 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase) MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein); GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4); SLC7A11: 溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11); ACSL4: 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4)。

3 线粒体氧化膜裂解死亡揭示饮食干预抗肿瘤治疗的临床挑战

饮食干预作为一种非药物手段, 在肿瘤治疗中的作用是该领域研究的热点。此前研究表明, 禁食可通过抑制赖氨酸甲基转移酶 SET8 (SET domain-

containing protein 8) 表达诱导肝癌细胞凋亡^[8]。Wang 等^[2]的研究进一步证实, 在线粒体氧化膜裂解死亡参与下, 禁食需协同先天免疫激活才能实现肿瘤体积的回缩, 而非单纯抑制肿瘤生长。

然而, 不同禁食方案产生的临床风险及患者依从性存在显著差异。过往研究表明, 24 h 禁食等短

期完全禁食方案独立于 AMPK/mTOR 信号通路, 启动 NLR 家族成员 X1 (NLR family member X1, NLRX1) 介导的线粒体自噬, 增加癌症细胞耐药性^[9], 且在化疗药物血浓度较高时, 对于短期完全禁食后的再进食期, 化疗药物毒性显著提高^[10]。长期禁食模拟饮食在降低胰岛素、瘦素和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 水平, 模拟代谢限制效应的同时, 通过 AKT-mTOR 信号通路促进长期的肿瘤消退, 并逆转乳腺癌患者对化疗药物的获得性耐药^[11]。但需确保执行在 3~4 周内每 4~5 d 的热量限制饮食, 患者依从性较差^[12]。

基于上述机制与临床风险评估, 临床转化中应谨慎选择禁食方案。鉴于短期完全禁食存在诱导耐药与加剧化疗毒性风险, 建议优先选用以低热量、低蛋白质、低碳水化合物及高不饱和脂肪酸为特征的长期禁食模拟饮食方案。该方案在规避完全饥饿带来的恶病质风险的同时, 维持微量营养素供给, 有效构建诱导线粒体氧化膜裂解死亡所需的碳源匮乏条件, 可能通过 mTORC2 介导的线粒体氧化膜裂解死亡协同化疗药物产生抗癌作用。针对长期禁食方案依从性差的挑战, 临床应用可通过引入标准化的预包装医疗食品或提供精准营养食谱以降低患者备餐负担与热量计算误差, 并将饮食干预与化疗或免疫治疗给药窗口进行时序同步, 同时配合全程营养咨询与监测, 以提升患者依从性, 实现治疗效益最大化。

然而, 在未来通过线粒体氧化膜裂解死亡抗肿瘤的非靶向治疗研究中, 仍应在考虑患者具体情况和肿瘤类型的前提下, 进一步探索与比较不同禁食方案的差异, 得到平衡临床安全性与患者依从性的禁食方案。

4 线粒体氧化膜裂解死亡展现饮食干预炎症性疾病治疗的潜力

线粒体氧化膜裂解死亡的发生不局限于肿瘤相关疾病。除肿瘤外, 脓毒症休克^[2]、心肌炎^[13]、急性肝肺损伤^[14-15]以及牙周炎^[16]等多种炎症性疾病中均普遍存在先天免疫系统过度与局部或全身代谢紊乱共存的核心病理特征。这些病理模型均可由脂多糖诱导, 且在上述病理模型中, 心肌细胞、肝细胞或肺泡上皮细胞等关键实质细胞常处于高氧化应激与谷胱甘肽耗竭的状态, 完全满足线粒体氧化膜裂解死亡的发生条件, 线粒体膜裂解死亡可能在

上述多种炎症性疾病的组织损伤的发生发展中起到重要作用。

基于这一机制, 通过干预细胞代谢以阻断线粒体膜裂解死亡, 为炎症性疾病的治疗提供了新视角。研究表明, 外源性补充谷胱甘肽可剂量依赖性抑制线粒体氧化膜裂解死亡。因此, 通过补充谷氨酸前体物质如 N-乙酰半胱氨酸等适宜的营养支持手段可调节细胞代谢状态, 抑制线粒体氧化膜裂解死亡, 不仅有助于减轻急性组织损伤, 更有望为改善患者临床预后提供新的干预策略。

5 研究意义与展望

这篇述评从饮食干预这一新视角深度分析了代谢限制与先天免疫激活的协同作用诱导线粒体氧化膜裂解死亡这一新型细胞死亡方式。该发现阐明在特定病理生理条件下, 线粒体可通过细胞器间的空间邻近效应与局部氧化应激相结合, 共同决定细胞存亡。在临床转化层面, 该研究揭示了饮食干预增强抗肿瘤免疫疗效的潜在机制, 表明靶向诱导线粒体氧化膜裂解死亡或可成为提升抗肿瘤治疗效能、克服肿瘤耐药性的新兴策略。同时, 研究亦阐释了该死亡途径在脓毒症、心肌炎等炎症性疾病中导致组织损伤的病理机制, 表明饮食干预或具有改善重症炎症性疾病患者预后的潜在价值。

参 考 文 献

- [1] Pio R, Senent Y, Tavira B, *et al.* Fasting and fasting-mimicking conditions in the cancer immunotherapy era. *J Physiol Biochem*, 2025, **81**(2): 383-389
- [2] Wang Y, Lu J, Carisey A F, *et al.* Innate immune and metabolic signals induce mitochondria-dependent membrane lysis via mitoxypertosis. *Cell*, 2025, **188**(25): 7155-7174.e25
- [3] Xie Y, Lei X, Zhao G, *et al.* mTOR in programmed cell death and its therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, **71/72**: 66-81
- [4] Bandekar M, Panda D. Microtubule depolymerization induces ferroptosis in neuroblastoma cells. *IUBMB Life*, 2024, **76**(12): 1186-1198
- [5] Davis M A, Gale M. *Methods in Molecular Biology*. New York: Springer, 2023: 179-188
- [6] Povea-Cabello S, Oropesa-Ávila M, de la Cruz-Ojeda P, *et al.* Dynamic reorganization of the cytoskeleton during apoptosis: the two coffins hypothesis. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(11): 2393
- [7] Roy T, Chatterjee A, Swarnakar S. Rotenone induced neurodegeneration is mediated via cytoskeleton degradation and necroptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, **1870**(3): 119417

- [8] Qi J, Chen X, Wu Q, *et al.* Fasting induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis by inhibiting SET8 expression. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 3985089
- [9] Zhang Y, Shen X, Shen Y, *et al.* Cytosolic acetyl-coenzyme A is a signalling metabolite to control mitophagy. *Nature*, 2026, **649**(8098): 1022-1031
- [10] Ozcan M, Guo Z, Valenzuela Ripoll C, *et al.* Sustained alternate-day fasting potentiates doxorubicin cardiotoxicity. *Cell Metab*, 2023, **35**(6): 928-942.e4
- [11] Caffa I, Spagnolo V, Vernieri C, *et al.* Fasting-mimicking diet and hormone therapy induce breast cancer regression. *Nature*, 2020, **583**(7817): 620-624
- [12] Mishra A, Longo V D. Fasting and fasting mimicking diets in obesity and cardiometabolic disease prevention and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2022, **33**(3): 699-717
- [13] Chen X S, Cui J R, Meng X L, *et al.* Angiotensin-(1-7) ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy by alleviating inflammatory response and mitochondrial damage through the NF- κ B and MAPK pathways. *J Transl Med*, 2023, **21**(1): 2
- [14] Yang J, Chen Y, Jiang K, *et al.* microRNA-106a provides negative feedback regulation in lipopolysaccharide-induced inflammation by targeting TLR4. *Int J Biol Sci*, 2019, **15**(11): 2308-2319
- [15] Ma J, Xu Y, Zhang M, *et al.* Geraniol ameliorates acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine *via* regulating macrophage polarization and NLRP3 inflammasome activation by PPAR- γ methylation Geraniol alleviates acute liver failure. *Biochem Pharmacol*, 2023, **210**: 115467
- [16] Park J, Cha J D, Choi K M, *et al.* Fucoidan inhibits LPS-induced inflammation *in vitro* and during the acute response *in vivo*. *Int Immunopharmacol*, 2017, **43**: 91-98

Mitoxyperilysis——a Novel Pathway of Cell Death Connecting Dietary Interventions and Innate Immune Activation*

WANG Yi^{1)**}, CHEN Zhe^{1,2)**}, LI Xin^{1,2)***}, CHEN Lin-Xi^{1,2)***}

⁽¹⁾Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, Hengyang 421001, China;

⁽²⁾Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang 421001, China)

Abstract Dietary interventions such as fasting are gaining increasing attention for their synergistic effects in anti-tumor therapy, yet the precise underlying mechanisms remain incompletely understood. Recent research has unveiled a novel mode of cell death named “mitoxyperilysis”, providing a fresh perspective on the molecular mechanisms by which fasting may interfere with tumor treatment. This form of death is primarily triggered by the synergy between metabolic dysfunction and innate immune activation. Its mechanism involves the mTORC2 signaling pathway mediating prolonged abnormal contact between damaged mitochondria and the plasma membrane. This leads to massive local release of reactive oxygen species (ROS), which further induces lipid peroxidation of the plasma membrane, ultimately resulting in the physical rupture and death of the cell. The most significant distinction between mitoxyperilysis and classical cell death pathways lies in its independence from caspases and GSDMD. This comment aims to systematically elucidate the process, molecular mechanisms, and differences from other classical cell death pathways of mitoxyperilysis, while also exploring its potential for clinical translation in oncological diseases. Targeting induction of mitoxyperilysis may enhance the efficacy of existing anti-tumor drugs and overcome chemotherapy resistance. However, intervention protocols require further optimization to achieve an optimal balance between safety and therapeutic effectiveness in clinical application.

Key words mitoxyperilysis, cell death, fasting, mTORC2, cancer therapy

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0075

CSTR: 32369.14.pibb.20260075

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82173813), the Provincial Natural Science Foundation of Hunan (2024JJ5346, 2024JJ7432), Chenzhou National Sustainable Development Agenda Innovation Demonstration Areas Construction Provincial Special Funding (2023sfq05), Chronic Disease Management Research Project of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center (GWJJMB202510021162), China Postdoctoral Science Foundation (2023M741607), and Scientific Research Foundation for PhD, University of South China (5525QD034).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

LI Xin. Tel: 86-734-8282914, E-mail: 344648298@qq.com

CHEN Lin-Xi. Tel: 86-734-8281587, E-mail: 1995001765@usc.edu.cn

Received: February 7, 2026 Accepted: March 4, 2026