



调节性细胞死亡的双重突破：从无核红细胞的骨架破坏到代谢-免疫协同的膜裂解*

蒋 奕^{1)**} 戴荣芳^{1)**} 陈德建^{2)***} 陈凌燕^{1)***}

(¹) 温州医科大学护理学院, 温州 325035; (²) 温州医科大学检验医学院, 生命科学学院, 温州 325035)

摘要 调节性细胞死亡 (RCD) 长期被认为是真核细胞在核与线粒体调控下执行的精密程序。然而, 2025 年发表于《细胞》(Cell) 的两项研究颠覆了这一认知。研究者发现, 血影蛋白依赖性死亡 (spectosis) 在无核、无线粒体的成熟红细胞中通过截短型 NLRP3 (miniNLRP3) -ASC-caspase-8- β -血影蛋白轴完成骨架切割驱动的有序裂解, 揭示了 caspase-8 从启动向执行功能切换的演化适应; 线粒体氧化膜裂解死亡 (mitoxypertolysis) 则揭示代谢紊乱与固有免疫信号协同触发雷帕霉素机制性靶蛋白复合物 2 (mTORC2) 介导的线粒体-质膜异常接触及局部脂质过氧化依赖的膜裂解, 展示了代谢-免疫双重调控的新逻辑。本述评系统解析这两种新型 RCD 的分子机制, 深入探讨二者在细胞器依赖性、触发情境与执行程序上的异同及其与经典 RCD 通路的关键区别。同时, 结合最新发现的还原性死亡所揭示的代谢调控中枢作用, 进一步探讨这些发现在溶血性疾病、肿瘤及炎症性损伤中的转化潜力与当前研究局限和未来方向, 为后续干预策略提供新的逻辑起点。

关键词 调节性细胞死亡, 血影蛋白依赖性死亡, 线粒体氧化膜裂解死亡, 代谢-免疫协同, 治疗靶点

中图分类号 Q2, Q7

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0257

CSTR: 32369.14.pibb.20260257

自细胞凋亡概念确立以来, 研究者已从不同应激与信号背景中辨识出焦亡、坏死性凋亡、铁死亡和铜死亡等多条调节性死亡 (regulated cell death, RCD; 原称“程序性细胞死亡”, 现依国际命名委员会建议统一称为 RCD) 通路^[1]。传统观点认为, 这些通路的启动与执行必须依赖细胞核与线粒体等细胞器提供的信号枢纽。这让红细胞的死亡长期被视作单纯的被动裂解, 也令代谢与免疫的协同作用在细胞死亡中的角色未能被充分概念化。直到 2025 年, 《细胞》(Cell) 先后发表的两项工作打破了这一认识惯性: 一项报道了成熟红细胞中的血影蛋白依赖性死亡 (spectosis)^[2], 另一项则在代谢紊乱和固有免疫信号的协同中发现了线粒体氧化膜裂解死亡^[3]。两者以各自的方式表明, RCD 的触发条件与非经典执行路径远比既往想象的更为简约、也更加多元。理解它们, 不仅有助于构建细胞死亡的完整图谱, 更可能为疾病治疗提供尚未被预见的干预维度。

1 新机制的解剖：从骨架切裂到氧化膜裂解

1.1 Spectosis: 红细胞如何在没有指挥中心的情况下安排解体

成熟红细胞在终末分化过程中已清除细胞核与线粒体, 传统上认为其唯一的死亡方式是补体介导的被动裂解或非程序性的红细胞衰亡 (eryptosis) 这类受控程度较低的过程^[4]。Chen 等^[2]的工作却

* 浙江省自然科学基金 (ZCLQN26H0201), 温州市应用基础研究 (基础研究) 项目 (GK20250102) 和温州医科大学人才启动项目 (QJTJ25016) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

陈德建 Tel: 13184578616, E-mail: 1175122241@qq.com

陈凌燕 Tel: 13549786946, E-mail: chenlingyan880609@126.com;

chenlingyan@wmu.edu.cn

收稿日期: 2026-05-12, 接受日期: 2026-06-24

揭示, 补体膜攻击复合物能够触发一个相当有序的程序 (图1)。关键之处在于红细胞保留了NLRP3的一个截短异构体 (miniNLRP3), 它与ASC接头蛋白组装为类炎症小体平台, 继而激活胱天蛋白酶8 (caspase-8)。caspase-8通常作为启动caspase激活下游效应caspase, 但在spectosis中, 它直接发挥效应caspase的功能, 精准切割红细胞骨架的核心组分 β -血影蛋白 (β -spectrin), 导致双凹碟形力学结构瓦解, 细胞随之裂解, 以上过程被命名为spectosis^[2]。这种功能切换在缺乏完整凋亡级联的

无核细胞中尤为关键, caspase-8被“再利用”为直接执行者, 构成了细胞在有限蛋白质组资源下的一种简约化演化适应。caspase-8作为spectosis的关键执行因子, 其活性水平的梯度变化可将细胞引向无裂解的eryptosis、裂解性的红细胞坏死性凋亡 (erythroncrosis) 或spectosis。这说明caspase-8不仅在同一细胞中扮演了多种死亡仲裁者的角色, 也表明成熟红细胞并非只是被动靶点, 而是在演化中保留了利用优先分子做出复杂死亡决策的能力。

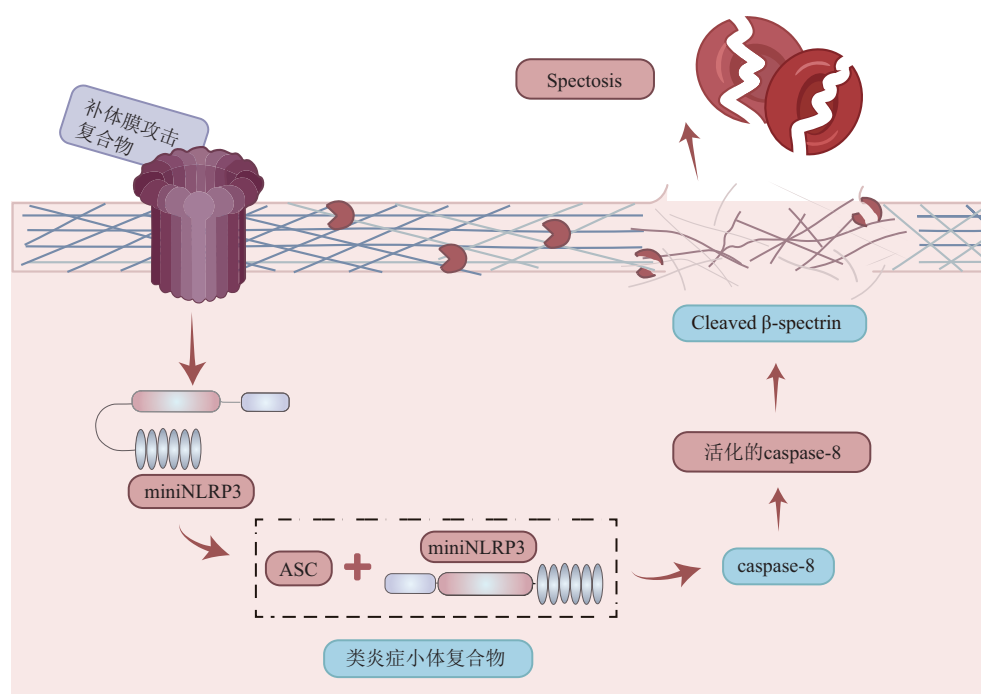


Fig. 1 Molecular regulatory mechanism of spectosis

图1 血影蛋白依赖性死亡的分子调控机制

MiniNLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3的截短异构体 (truncated isoforms of NLR family pyrin domain containing 3); ASC: 凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); caspase-8: 胱天蛋白酶8 (cysteiny aspartate specific proteinase 8); cleaved β -spectrin: 切割的 β -血影蛋白 (cleaved β -spectrin)。图片使用Adobe Illustrator绘图软件绘制。

1.2 Mitoxpyterilysis: 当代谢紊乱遇见免疫激活

同期, Wang等^[3]所报道的mitoxpyterilysis则揭示了一种根本不以分子效应器种类为分类依据的死亡方式, 其名称精确概括了由线粒体 (mitochondria) 驱动、涉及过氧化损伤 (peroxidation) 并最终导致细胞裂解 (lysis) 的核心特征。其分子机制在于代谢-固有免疫协同压力诱导线粒体定位异常及局部氧化应激, 我们将其归纳为3个步骤 (图2)。a. 触发阶段: 脂多糖 (LPS) 通过Toll样受体4 (TLR4) 激活固有免疫信号, 同时禁食导致细胞代谢紊乱, 二者协同导致

细胞内谷胱甘肽耗竭, 使线粒体遭受严重氧化损伤。b. 调控阶段: 通过一条独立于氧化应激的途径, 雷帕霉素机制性靶蛋白复合物2 (mTORC2) 信号通路被激活, 进而降低小G蛋白RhoA活性, 抑制细胞骨架动态。这一过程依赖于BAX/BAK/BID蛋白的参与, 驱动受损线粒体与质膜形成持续时间超过20 min的异常接触。c. 执行阶段: 在线粒体-质膜异常接触位点, 受损线粒体大量释放活性氧类 (ROS), 引发邻近质膜的局部脂质过氧化, 最终导致质膜完整性丧失及细胞物理性裂解死亡^[3]。该机制与凋亡的caspase级联、焦亡的

GSDMD 成孔、坏死性凋亡的 MLKL 寡聚化均无关, 与铁死亡虽共享脂质过氧化这一化学终点, 却不受铁离子直接调控, 且过氧化严格局限于接触区

域^[3]。这种空间局限性与协同触发条件使其在现有的RCD体系中更显得独树一帜。

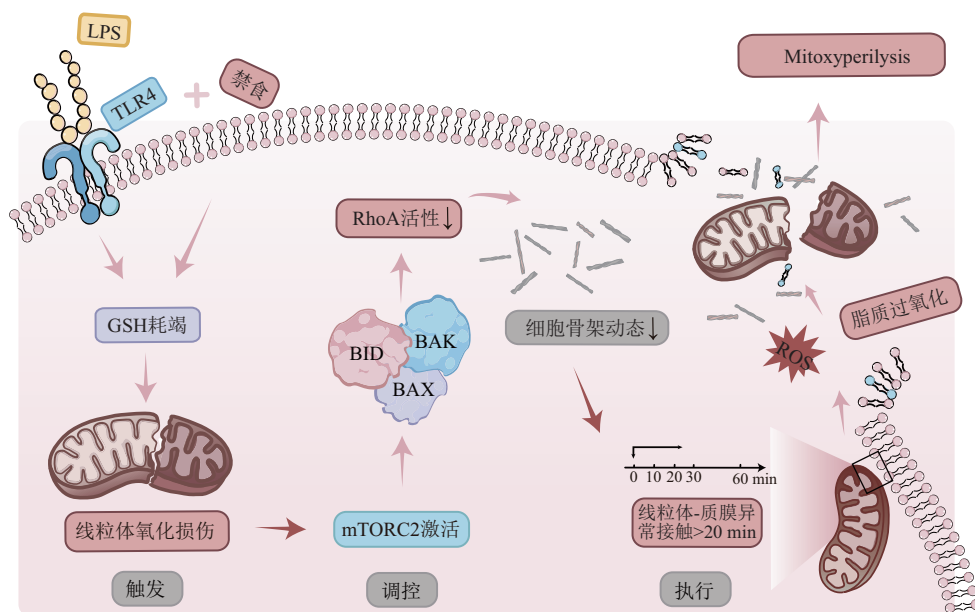


Fig. 2 Molecular regulatory mechanism of mitoxypertolysis

图2 线粒体氧化膜裂解死亡的分子调控机制

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); GSH: 谷胱甘肽 (glutathione); 肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor); mTORC2: 雷帕霉素机制性靶蛋白复合物2 (mechanistic target of rapamycin complex 2); 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); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species)。图片使用Adobe Illustrator绘图软件绘制。

2 与经典细胞死亡体系相比, 两种裂解性细胞死亡的颠覆之处

上述两种新型细胞死亡很大程度上扩充了我们既往对细胞死亡体系的认知, 此前我们均认为RCD需要完整的细胞器系统性地策划与执行死亡程序, 如凋亡、焦亡、坏死性凋亡和铁死亡通常由特定的分子损伤或病原体触发, 分别依赖caspase级联、GSDMD成孔、MLKL寡聚化或脂质过氧化等核心执行机制, 其生物学意义广泛涉及发育调控、抗感染防御与代谢稳态的维持。然而, spectosis却是由一个被简化到极致的细胞在保留miniNLRP3-ASC-caspase-8轴的基础上完成的一种有序裂解方式, 其生物学意义集中体现在溶血性疾病中的红细胞清除^[2]。成熟红细胞在分化过程中已经丢弃了细胞核和全部线粒体, 所以被公认为丧失了启动凋亡级联、线粒体外膜通透化或大规模

ROS爆发的能力^[4], 这提示RCD的执行逻辑可能比我们想象的更为简约。而mitoxypertolysis将RCD的调控推向了一个全新的维度, 它并非像凋亡或铁死亡由单一分子损伤触发, 而是由“代谢紊乱-固有免疫激活”双重信号协同触发, 通过mTORC2、BAX/BAK/BID及ROS的协同作用, 依赖线粒体-质膜异常接触这一空间限定事件, 最终实现局部脂质过氧化依赖的膜裂解^[3]。这使得mitoxypertolysis并不仅仅是一种新的分子通路, 而更像是一种“代谢-免疫状态传感器”。这表明细胞并非检测到某种特定的分子损伤后才启动程序, 而是综合判断自身碳源可用性与周围免疫环境之后做出裂解决策。这种双重信号调控在已知的RCD中极为少见, 也意味着mitoxypertolysis的出现提供了一种新逻辑。进一步, 我们发现spectosis依赖无核红细胞特有的miniNLRP3表达模式, 而mitoxypertolysis则依赖BAX/BAK/BID凋亡因子的参与。这两种新型细胞

死亡虽然都存在裂解性表型，也共同突破了“RCD必须依赖完整细胞器”的传统观念，但却各自依靠截然不同的分子有序地执行死亡程序。这为我们以后利用某种细胞独有的蛋白质组合，设计选择性触发或阻断策略提供了重要的理论启示，从而有望在不波及全身其他细胞类型的前提下实现精准干预。此外，与同期钠超载诱导的坏死(NECSO)^[5-6]和浮亡(floatptosis)等全新发现相比^[7]，我们正处在一个细胞死亡版图加速重构的阶段。2026年6月，最新发现的还原性死亡也进一步拓展了代谢调控的RCD网络^[8]。该研究将NADH/NAD⁺失衡作为触发信号，与铁死亡、凋亡、坏死性凋亡形成互补，并与mitoxpyterilysis中谷胱甘肽耗竭的促死亡作用形成镜像关系^[8]，这提示代谢状态本身可能就是RCD的关键调控节点。以上系列研究表明，当前RCD研究的核心趋势正从定义效应分子向触发情境、亚细胞空间定位和执行程序的立体性描述方式转变。

3 临床转化潜力

从转化角度来看，spectosis的发现令溶血性疾病的靶点设计变得更为具体。阵发性睡眠性血红蛋白尿症、机械性溶血等病理过程都可能通过miniNLRP3/caspase-8/ β -spectrin轴进行干预。与既往仅关注补体激活末端复合物不同，现在可以设想在骨架蛋白水解层面阻断终末事件，这也可能减轻补体抑制策略带来的感染风险。

mitoxpyterilysis则开启了利用代谢干预与免疫背景协同杀灭细胞的可能性。在肿瘤治疗中，低热量、低碳水且富含特定不饱和脂肪酸的禁食模拟饮食，本质上是在营造一种碳源匮乏的代谢背景，使肿瘤细胞进入免疫激活与代谢匮乏双重信号叠加的敏感状态，与化疗药物产生协同致死效应^[3]。反之，在脓毒症休克、暴发性心肌炎或急性肝损伤等疾病中，过度免疫激活与代谢紊乱本就是病理微环境的突出特征，此时mitoxpyterilysis很可能被不适当地启动，从而促进组织损伤^[9-11]。已有证据表明，外源性补充谷胱甘肽可剂量依赖性地抑制mitoxpyterilysis，减轻损害^[3]。从保护正常细胞的角度来看，局部应用mTORC2抑制剂有望在不触发免疫抑制的前提下，稳定RhoA依赖的细胞骨架，体现出选择性保护的可能性。但是，mTORC2在免疫细胞和代谢组织中扮演着广泛的稳态调控角色，长期全面的mTORC2干预也可能扰乱正常的

免疫代谢，因此在转化时必须对给药时机、持续时间和靶器官特异性进行审慎评估。mitoxpyterilysis的启动条件决定了其更适合被理解为暂时的“脆弱性窗口”，因为细胞仅在代谢-免疫的双重压力下才暴露出这个可被利用的死亡通路。这本身就意味着仅依赖单一生物标志物难以精确判断干预时机。未来的方向可能需要将代谢组学特征与免疫活化状态的动态监测整合起来，才有可能在治疗中抓住这个稍纵即逝的窗口。

4 当前研究不足与未来展望

上述成果取得了重大突破，但仍有若干关键科学问题亟待阐明。首先，spectosis究竟只是红细胞在病理补体攻击下的应急程序，还是也参与正常红细胞的衰老清除？mitoxpyterilysis在禁食-再进食的节律中，是否参与肠道、肝脏等组织的细胞更新？目前，这些问题都还缺乏来自动物模型和生理性应激实验的直接解答。其次，在不同死亡通路之间的相互关系中，spectosis的miniNLRP3-ASC-caspase-8轴与PANoptosis的执行通路高度重叠^[2, 12]，而mitoxpyterilysis最终又落到了与铁死亡相同的脂质过氧化上^[3, 13]。此外，mitoxpyterilysis上游线粒体损伤的具体分子机制究竟由哪种ROS种类主导、是否涉及线粒体通透性转换孔(mPTP)等仍不清楚，spectosis中caspase-8切割 β -血影蛋白后骨架完整性丧失如何触发膜破裂，这可能与膜张力失衡或膜-骨架连接处出现微孔有关，但缺乏直接实验证据。在真实的疾病微环境中，这些通路很可能并非独立运行，而是依据信号强度、作用时长以及下游执行效应分子的表达，不断进行组合式的串扰。要厘清这种既重叠又排斥的逻辑，单细胞多组学与基因编辑筛选或许能提供破局的视角。还原性死亡的发现提示，从头脂质合成开关可能作为多种RCD的上游代谢检查点而存在，与mitoxpyterilysis中谷胱甘肽耗竭及铁死亡中谷胱甘肽过氧化物酶失活形成代谢调控网络，这是未来研究需要重点关注的方向。最后，在转化路径上，同样也存在瓶颈。如果人为抑制spectosis中的骨架剪切，会不会意外地改变红细胞应有的力学顺应性？在对实体瘤尝试mitoxpyterilysis诱导时，局部氧化裂解释放的抗原能否有效唤起抗肿瘤免疫监视？更难平衡的是禁食模拟方案这类代谢干预，它需要在疗效增益与患者生活质量和依从性之间找到平衡，任何过于粗放的设计都可能把这个“脆弱性窗口”变成难以落地的

理论概念。

在此基础上, 我们不应只满足于一个标志蛋白定义的死亡方式, 而是将触发条件、时空特征与核心执行分子进行特异性整合。开发基因编码的局部传感器并结合时空分辨的活细胞成像, 实时捕捉线粒体-质膜接触的形成和局部脂质过氧化的动态过程, 把目前的因果推断推进到可靠的因果验证。此外, 构建能够感知代谢与免疫双重信号的合成细胞死亡开关, 将其视为天然机制的最小化模型加以研究, 并借此筛选出全新的调控分子。

5 结 论

spectosis 与 mitoxypertolysis 的发现突破了传统对细胞死亡体系的认知框架, 这极大地丰富了 RCD 的分子谱系, 揭示了全新的调控机制与病理生理意义。这两项工作以各自的方式表明, 细胞死亡的调控网络不仅仅在于已知的效应分子。spectosis 在一种高度简化的无核细胞中实现了骨架层面的有序裂解, mitoxypertolysis 则将代谢匮乏与固有免疫激活这两种看似平行的信号, 整合为膜接触依赖的裂解执行程序, 并建立了饮食干预、先天免疫激活与细胞死亡之间的直接关联。因此, 对于细胞死亡的研究不再只是在经典通路上添加新成员, 而是需要深入了解死亡程序能在简约的框架下被启动、又能在复杂的背景中被选择性触发的机制。正因如此, 这些发现为溶血性疾病、肿瘤、重症感染等病理过程提供了全新的潜在靶点与干预思路。随着其生理功能与调控网络被进一步解析, 这些基础发现将逐步转化为具体的临床方案, 最终为人类健康带来实质性的增益。

参 考 文 献

[1] Moujalled D, Strasser A, Liddell J R. Molecular mechanisms of

cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ*, 2021, **28**(7): 2029-2044

[2] Chen Y, Chen S, Liu Z, *et al*. Red blood cells undergo lytic programmed cell death involving NLRP3. *Cell*, 2025, **188**(11): 3013-3029.e19

[3] Wang Y, Lu J, Carisey A F, *et al*. Innate immune and metabolic signals induce mitochondria-dependent membrane lysis via mitoxypertolysis. *Cell*, 2025, **188**(25): 7155-7174.e25

[4] Boulet C, Doerig C D, Carvalho T G. Manipulating eryptosis of human red blood cells: a novel antimalarial strategy *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, **8**: 419

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

[6] Qiao Y, Wang J, Wang B, *et al*. Sodium disrupts mitochondrial energy metabolism to execute NECO. *Nat Commun*, 2025, **17**(1): 493

[7] Mao R, Pan H, Yang L, *et al*. Bergeyella cardium variant induces a unique cytoplasmic vacuolization cell death floatptosis in macrophage. *Cell Discov*, 2025, **11**(1): 83

[8] Ahsan F M, Rotti J F, Yerevanian A I, *et al*. Reductive death is averted by a conserved *de novo* lipogenic switch. *Mol Cell*, 2026. DOI: 10.1016/j.molcel.2026.05.011

[9] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga W J. The immunology of sepsis. *Immunity*, 2021, **54**(11): 2450-2464

[10] Li H, Zhang M, Zhao Q, *et al*. Self-recruited neutrophils trigger over-activated innate immune response and phenotypic change of cardiomyocytes in fulminant viral myocarditis. *Cell Discov*, 2023, **9**(1): 103

[11] Parlar Y E, Ayar S N, Cagdas D, *et al*. Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World J Hepatol*, 2023, **15**(1): 52-67

[12] Subbarao Malireddi R K S, Gurung P, Kesavardhana S, *et al*. Innate immune priming in the absence of TAK1 drives RIPK1 kinase activity-independent pyroptosis, apoptosis, necroptosis, and inflammatory disease. *J Exp Med*, 2020, **217**(3): jem.20191644

[13] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al*. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, **149**(5): 1060-1072

A Dual Breakthrough in Regulated Cell Death: From Cytoskeletal Disintegration in Anucleate Erythrocytes to Metabolic-immune Synergistic Membrane Lysis*

JIANG Yi^{1)**}, DAI Rong-Fang^{1)**}, CHEN De-Jian^{2)***}, CHEN Ling-Yan^{1)***}

⁽¹⁾School of Nursing, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

⁽²⁾School of Laboratory Medicine and Life Sciences, Ministry of Education, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

Abstract Regulated cell death (RCD) has long been conceptualized as an elaborate program orchestrated by the nucleus and mitochondria in eukaryotic cells. However, this paradigm was fundamentally changed in 2025 by two independent studies published in *Cell*. One revealed that mature, enucleated erythrocytes execute a cytoskeletal disintegration-driven lysis *via* a miniNLRP3-ASC-caspase-8- β -spectrin axis, termed spectrin-dependent death (spectosis), wherein caspase-8 undergoes a functional switch from an initiator to an executioner, reflecting an evolutionary adaptation in protein economy. The other uncovered mitoxypertilysis, a modality in which metabolic distress and innate immune signals converge to trigger mTORC2-mediated aberrant mitochondrial-plasma membrane contacts, culminating in localized lipid peroxidation and membrane rupture. Mitoxypertilysis shows a logic defined by dual metabolic-immune regulation. This paper systematically dissects the molecular architectures of both modalities, and through comparative analysis, delineates their distinctions from classical RCD pathways as well as their divergent dependencies on organellar integrity, triggering contexts, and executional programs. In parallel, we integrate the recent discovery of reductive death, which underscores a central metabolic checkpoint to contextualize these findings within an emerging framework. Finally, we evaluate their therapeutic implications in hemolytic diseases, oncology, and inflammatory pathologies, while critically reflecting on current limitations and future directions, with the aim of providing a renewed conceptual foundation for targeted intervention strategies.

Key words regulated cell death, spectosis, mitoxypertilysis, metabolism-immune synergy, therapy targets

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0257

CSTR: 32369.14.pibb.20260257

* This work was supported by grants from the Provincial Natural Science Foundation of Zhejiang (ZCLQN26H0201), Wenzhou Applied Basic Research (Basic Research) Project (GK20250102), and the Talent Launch Project of Wenzhou Medical University (QTJ25016).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

CHEN De-Jian. Tel: 86-13184578616, E-mail: 1175122241@qq.com

CHEN Ling-Yan. Tel: 86-13549786946, E-mail: chenlingyan880609@126.com; chenlingyan@wmu.edu.cn

Received: May 12, 2026 Accepted: June 24, 2026