http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00024
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

双硫死亡的分子机制、病理意义及与其他细胞死亡方式的区别

赵润泽[1*] 吕聪聪[1*] 田新雁[1] 李彬[1] 苏娟[1▲]
1.大理大学基础医学院生理学与病理生理学教研室，云南大理 671000
[基金项目]云南省科技厅，地方高校联合专项-重点项目（202502BA070001-005）

【摘要】双硫死亡（disulfidptosis）是2023年报道的一种新型细胞死亡。在高表达溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11/xCT）细胞中，葡萄糖缺乏抑制磷酸戊糖途径，使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）耗竭，此时持续摄入的胱氨酸无法被充分还原，导致胞内二硫化物异常积累，形成二硫键应激（disulfide stress），最终引起细胞骨架收缩和崩解，诱发细胞死亡。与以往经典细胞死亡不同，双硫死亡在分子机制和形态学表现等方面具有独特特征，显著区分于凋亡、坏死性凋亡、铁死亡等细胞死亡。目前双硫死亡已在肿瘤领域表现出较强相关性，多种肿瘤中存在SLC7A11高表达现象，所以靶向SLC7A11、NADPH代谢通路可能在肿瘤治疗领域具有重要病理意义。本文采用叙述性综述方法，对双硫死亡的分子机制、病理意义及与其他细胞死亡方式的区别作一综述，旨在为双硫死亡的研究提供新思路。
【关键词】双硫死亡；SLC7A11；二硫键应激；细胞死亡；细胞骨架
[中图分类号]R363　　**[文献标识码]**A

10.12201/bmr.202611.00024V1

细胞死亡是机体重要生物学过程，与发育、免疫以及多种疾病密切相关。随着研究推进，凋亡、坏死性凋亡、焦亡和铁死亡等被先后发现并有较成熟框架。近年来研究逐渐延伸至代谢性相关细胞死亡。2023年Liu等[1]在《Nature Cell Biology》上报道了一种全新细胞死亡：溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11/xCT）高表达细胞在葡萄糖缺乏时，会使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）耗竭，引起胞内二硫化物异常积累和细胞骨架崩解，该表型被命名为双硫死亡（disulfidptosis）。其核心在于细胞内还原能力失衡所引发的二硫键应激（disulfide stress）[2]。正常情况下SLC7A11会摄入胱氨酸（cystine），并被磷酸戊糖途径（pentose phosphate pathway，PPP）生成的NADPH还原，用以合成谷胱甘肽（glutathione，GSH）。当葡萄糖缺乏时，PPP被抑制使NADPH下降，导致胱氨酸在胞内积累并发生二硫键应激。其中肌动蛋白对二硫键应激尤为敏感，表现为F-肌动蛋白（F-actin）收缩、骨架崩塌[1]。该独特机制与其他细胞死亡相比具有明显区分，且其他细胞死亡抑制剂均无法抑制双硫死亡[3]。目前，双硫死亡的研究主要集中于肿瘤领域。SLC7A11在多种肿瘤中高表达，其既可参与抗氧化防御，又可在特定条件下成为双硫死亡易感性的基础。因此靶向SLC7A11、NADPH通路及节点，有望选择性诱导双硫死亡，为肿瘤治疗提供新干预方向。本文从双硫死亡的分子机制、病理意义及与其他细胞死亡方式的区别角度作一综述。

1 双硫死亡的分子机制

双硫死亡的分子机制主要围绕代谢失衡与氧化还原稳态破坏、二硫键应激到细胞骨架崩溃两个方面。正常情况下，SLC7A11会1:1介导胱氨酸/谷氨酸逆向转运[4]。而入胞的胱氨酸经NADPH还原，用于合成谷胱甘肽抵抗活性氧（reactive oxygen species，ROS）。当双硫死亡发生时，SLC7A11高表达与葡萄糖缺乏会迅速破坏NADPH/$NADP^+$平衡，使大量胱氨酸无法被还原，引起强烈二硫键应激[5]。谷胱甘肽耗尽还会使内质网氧化蛋白折叠速率加快，进一步提高二硫键应激发生率[6-8]。同时，Rac1-WAVE调控复合物通路（Rac1-WAVE regulatory complex pathway/WRC pathway）激活Arp2/3复合体，促进分枝状肌动蛋白聚合和膜褶皱形成，最后导致细胞死亡[9]。

1.1 触发条件：代谢失衡与氧化还原稳态破坏

双硫死亡的触发需同时具备葡萄糖缺乏和氧化还原稳态破坏。在代谢层面，葡萄糖缺乏会抑制PPP，导致NADPH水平显著下降并引发一系列代谢紊乱[10-11]。使用葡萄糖转运蛋白抑制剂会诱发双硫死亡也进一步

基金项目：云南省科技厅，地方高校联合专项-重点项目（202502BA070001-005）
通讯作者：苏娟，电子邮箱：616sj@163.com

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00024
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

证实两者之间的因果关系[12]。在氧化还原层面，SLC7A11 高表达与 NADPH 耗竭会协同减少谷胱甘肽合成，进而破坏氧化还原稳态，最后触发双硫死亡[13]。

1.2 核心过程：二硫键应激到细胞骨架崩溃

双硫死亡的核心在于二硫键应激到细胞骨架崩溃。在代谢失衡基础上 SLC7A11 介导的胱氨酸内流与 NADPH 耗竭使胞内二硫化物水平升高，形成二硫键应激。二硫键应激不仅表现为胱氨酸等小分子二硫化物的异常积累，也包括非天然二硫键的形成。正常情况下，硫氧还蛋白系统（thioredoxin system，Trx system）和谷氧还蛋白系统（glutaredoxin system，Grx system）依赖 NADPH 维持蛋白质巯基（-SH）的还原状态，当 NADPH 耗竭时，两个系统难以及时还原异常二硫键[14]。此时，过量二硫化物与巯基交换，形成非天然二硫键，导致强烈二硫键应激。肌动蛋白是细胞骨架重要部分，具有调节细胞形状等功能[15]。由于肌动蛋白含有较多半胱氨酸残基且功能依赖动态聚合，因此成为二硫键应激的主要损伤靶点。二硫键应激会干扰 WAVE 调节复合物功能，破坏 F-actin 结构，使其收缩、崩解并从质膜脱离，最后导致细胞死亡[1]。见图 1。

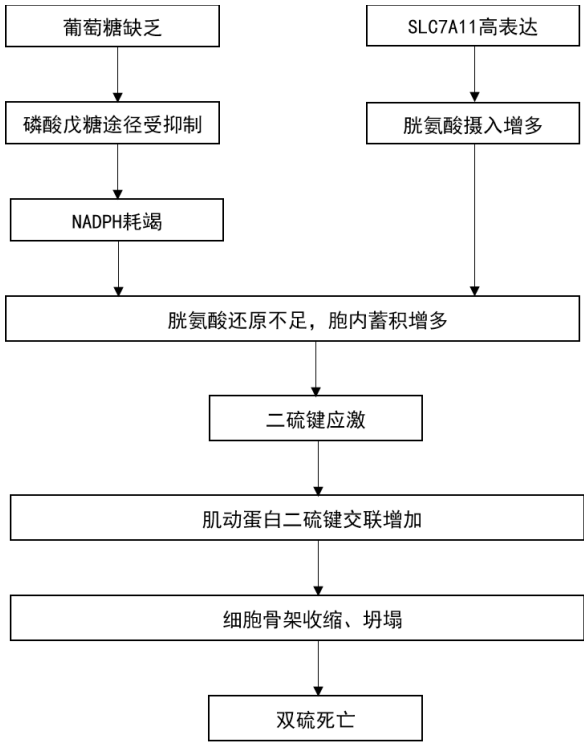


图 1 双硫死亡的发生机制

1.3 主要检测方法

目前检测策略主要围绕形态学和生物标志物两方面展开。在形态学层面，利用 Alexa Fluor 488 标记的鬼笔环肽进行细胞骨架染色，可直观显示其收缩与坍塌情况，是检测双硫死亡的重要形态学依据之一[16]。在生物标志物层面，通过 Western Blot 和 qRT-PCR 技术检测 SLC7A11 表达，以评估细胞对双硫死亡的易感性[17]。非还原电泳迁徙可检测二硫键交联程度，若出现明显“拖尾”现象，则提示二硫键交联增加[18]。在新技术方面，Zhang C 等[19]通过开发富含铂纳米颗粒的新型碳纤维纳米电极来精确检测活细胞中的半胱氨酸，从而克服细胞异质性问题。但是双硫死亡尚无公认特异性标志物，任何单一指标均不宜作为判定金标准，需综合分析。

2 双硫死亡的病理意义

肿瘤细胞普遍存在代谢重编程，常上调 SLC7A11 以增强抗氧化能力。然而在肿瘤内部由于血管生成异常和增殖速度过快等因素，常出现局部葡萄糖匮乏，而这种微环境恰好满足双硫死亡所需的高表达 SLC7A11 和葡萄糖饥饿两个条件。研究表明，葡萄糖饥饿时，高表达 SLC7A11 肿瘤细胞可发生大规模双硫死亡，而正常或低表达则较好存活。此外，肿瘤浸润 $CD8^+$ T 细胞中 LDHB 可通过限制 G6PD 活性导致

10.12201/bmr.202611.00024V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00024
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

NADPH 耗竭，进而诱导 $CD8^+$ T 细胞双硫死亡，削弱抗肿瘤免疫[20]。公共数据库分析还显示，双硫死亡相关基因（disulfidptosis-related genes，DRGs）在肺腺癌、乳腺癌等均存在变化[21]。并发现了有关细胞簇[22]。

2.1 肿瘤

肿瘤以细胞异常增殖和扩散为特征，严重威胁人类健康。近年来，靶向治疗和免疫治疗虽延长了部分患者生存时间，但耐药、复发转移等问题仍然突出[23]。以非小细胞肺癌为例，耐药仍难以解决[24]。双硫死亡的发生需要 SLC7A11 高表达和葡萄糖缺乏环境。而多种肿瘤兼具这两个条件，故靶向 SLC7A11、NADPH 等通路有望成为肿瘤治疗新靶点[25]。

从生物信息学和预后模型看，肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）和结肠腺癌（colon adenocarcinoma，COAD）研究均基于 TCGA 数据库构建双硫死亡相关长链非编码 RNA 风险特征，并与免疫浸润和患者预后进行关联。HCC 研究通过 Lasso 回归建立预后模型，发现不同风险组在肿瘤微环境和预后方面存在差异[26]。COAD 研究则是建立风险模型，利用 CIBERSORT 分析其与免疫微环境的关系[27]。

从表达检测和药敏性看，前列腺癌（prostate cancer，PCa）研究将证据从相关性分析推进到细胞实验。该研究发现，SLC7A11 高表达的 PC-3 和 DU-145 细胞对葡萄糖转运蛋白 1 抑制剂 BAY-876 更敏感[28]。

从体外功能验证看，胃癌（gastric cancer，GC）研究进一步提供了表型证据。该研究通过下调 DRGs 中的 COL10A1，抑制了 AGS 细胞的增殖与迁移，提示其具有表型效应[29]。

2.2 其他疾病

双硫死亡相关研究也已拓展至其他疾病领域，但多为生物信息学筛选，尚不能认定其直接参与这些疾病。尽管如此，这些初步结果仍为后续研究提供了新线索。在神经系统疾病中，Ma S 等[30]利用 GSE132903 数据集和机器学习方法，从阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）差异表达基因与 DRGs 的交集中筛选出 7 个枢纽基因，并验证其表达变化，揭示 DRGs 与 AD 存在部分关联。在心脏疾病中，Bo X 等[31]整合 GEO 数据集，对扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy，DCM）中的 DRGs 进行共识聚类等分析，并在多柔比星诱导的 DCM 模型中检测核心蛋白表达，为后续 DCM 研究提供新铺垫。在肝脏疾病中，Yu X 等[32]通过 GEO 数据集分析 DRGs 在非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）中的表达和免疫浸润特征，并在动物模型中观察到 DDO、FRK 等表达趋势和生物信息学一致。表明 DRGs 与 NAFLD 的免疫微环境等具有一定相关性。在骨科疾病中，Zhao X 等[33]基于生物信息学和体外实验提出，缺血、缺氧可能经二硫键应激和细胞骨架损伤参与椎间盘退变和骨关节炎。此外，双硫死亡与糖尿病、肝脏硫代谢等也有初步探讨[34-35]。

3 双硫死亡与其他细胞死亡方式的区别

细胞死亡对生物至关重要，其失调可导致多种疾病[36]。双硫死亡以鲜明的代谢依赖性区别于铁死亡、凋亡、坏死性凋亡、焦亡等经典细胞死亡，并在关键节点上存在交联。在机制上，凋亡、坏死性凋亡、焦亡分别依赖半胱天冬酶级联反应、RIPK3-MLKL 通路和 Gasdermin D，而双硫死亡是由二硫键应激导致的细胞骨架崩解。在调控上，SLC7A11 是连接双硫死亡与多种细胞死亡的关键节点。例如在铁死亡中，上调 SLC7A11 可显著抑制铁死亡程度[37]。在焦亡中，SLC7A11 过度表达可抵抗焦亡损伤[38]。但在双硫死亡中，SLC7A11 高表达反而会引起细胞骨架崩溃[3]。主要异同见表 1。

表 1 双硫死亡与其他细胞死亡的比较

细胞死亡类型	双硫死亡	铁死亡	凋亡	坏死性凋亡	焦亡
启动信号	SLC7A11 高表达+NADPH 耗竭	铁过载、脂质过氧化蓄积	死亡受体	死亡受体信号且半胱天冬酶-8 受抑制	炎症小体

10.12201/bmr.202611.00024V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00024
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

关键分子	SLC7A11、NADPH、F-肌动蛋白	谷胱甘肽过氧化物酶 4、长链脂酰辅酶 A 合成酶 4	半胱天冬酶-3/7/8/9 等	受体相互作用蛋白激酶-1/3	半胱天冬酶-1/4/5/11
核心事件	二硫键应激	膜脂质过氧化等	DNA 片段化、凋亡小体形成	破坏质膜	细胞肿胀破裂等
形态特征	骨架崩解	线粒体嵴消失、膜密度增高	细胞皱缩、核碎裂、凋亡小体	细胞肿胀、膜破裂	细胞肿胀、膜穿孔、内容物释放
炎症反应	尚待验证	视微环境而定	通常为非炎症性	较强	强，释放白细胞介素-1β 等
抑制剂	二硫苏糖醇	铁死亡抑制剂-1	广谱半胱天冬酶抑制剂	坏死抑素-1	加斯德明 D 抑制剂

3.1 双硫死亡与铁死亡的区别

铁是细胞代谢和信号传导所必须的微量元素[39]。铁死亡（ferroptosis）是 Dixon SJ 等[40]于 2012 年首次提出的一种细胞死亡，可被亲脂性抗氧化剂抑制。通常表现为铁依赖性膜脂质过氧化[41]。目前铁死亡已在多种疾病中被广泛研究，例如在 NAFLD 中，铁死亡通过加速铁蛋白吞噬和脂吞，从而加重 NAFLD 的病理损伤[42]。铁死亡与双硫死亡相比，最突出的特点在于两者共享 SLC7A11，但功能却截然相反[43]。当 SLC7A11 高表达时，会迅速消耗 NADPH，进而导致二硫键应激，最终诱发双硫死亡；但在铁死亡中，抑制 SLC7A11 则会使谷胱甘肽合成受阻和脂质过氧化物积累，最后诱发铁死亡[44]。其次在损伤靶点方面，铁死亡主要是脂质过氧化破坏膜结构，而双硫死亡则以细胞骨架损伤为主。

3.2 双硫死亡与凋亡、坏死性凋亡的区别

凋亡（apoptosis）由 Kerr 等人于 1972 年发现，经半胱天冬酶-3/7（cysteinyl aspartate-specific proteinase-3/7，caspase-3/7）执行。通过 caspase-8 或 caspase-9 激活触发的细胞死亡[45]。特征为细胞体积缩小、凋亡小体等[46]。坏死性凋亡（necroptosis）由死亡受体启动，受 RIPK1/RIPK3 通路调控。表现为细胞肿胀、胞膜破裂等[47]。两者与双硫死亡相比差异显著。从启动机制看，凋亡依赖 caspase 级联反应，坏死性凋亡依赖 RIPK1/RIPK3-MLKL 通路，而双硫死亡直接源于代谢紊乱导致的细胞骨架崩溃。从形态结局看，凋亡以细胞褶皱和凋亡小体形成为特征，坏死性凋亡以细胞肿胀和胞膜破裂为特征，但双硫死亡是直接以细胞骨架崩解为其主要特征。

3.3 双硫死亡与焦亡的区别

焦亡（pyroptosis）是由炎症小体触发的调控性细胞死亡，通过经典和非经典炎症小体通路实现[48]。适度焦亡有助于清除病原体，但过度则会导致炎症[49]。与双硫死亡相比，焦亡在形态上以细胞肿胀和质膜破裂等为特征，属“细胞涨破”；而双硫死亡则为细胞骨架崩解与质膜分离，属“细胞塌缩”。两者细胞体积变化相反[50]。在分子机制上，焦亡经炎症小体-Caspase-GSDMD 通路发生膜穿孔；而双硫死亡则由代谢紊乱引起的二硫键应激驱动。

4 小结与展望

双硫死亡是 2023 年新发现的调控性细胞死亡，其核心意义在于把氧化还原稳态与细胞骨架物理完整性直接联系。现有证据表明，高表达 SLC7A11 和 NADPH 耗竭协同引发二硫键应激，最终导致 F-actin 交联、收缩，从而与经典细胞死亡相区别。临床方面，双硫死亡在多种肿瘤中显示出作为治疗新靶点的潜力。但在非肿瘤疾病中仍主要停留在生物信息学分析层面。未来需进一步明确如何精准诱导、减少对正常细胞损伤和

10.12201/bmr.202611.00024V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00024
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

探索与其他细胞死亡协同，以推动其向临床转化。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Liu X, Nie L, Zhang Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3): 404-414.

[2] He Y, Chen Y, Song W, et al. A Pap1-Oxs1 signaling pathway for disulfide stress in Schizosaccharomyces pombe[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(1): 106-114.

[3] Gu Q, An Y, Xu M, et al. Disulfidptosis, a novel cell death pathway: molecular landscape and therapeutic implications[J]. Aging Dis, 2024, 16(2): 917-945.

[4] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. Protein Cell, 2021, 12(8): 599-620.

[5] Wan Y, Jing M, Zhang L, et al. The mechanism and regulation of disulfidptosis and its role in disease[J]. Biomedicines, 2026, 14(1): 228.

[6] Chakravarthi S, Bulleid NJ. Glutathione is required to regulate the formation of native disulfide bonds within proteins entering the secretory pathway[J]. J Biol Chem, 2004, 279(38): 39872-39879.

[7] Molteni SN, Fassio A, Ciriolo MR, et al. Glutathione limits Ero1-dependent oxidation in the endoplasmic reticulum[J]. J Biol Chem, 2004, 279(31): 32667-32673.

[8] Jansens A, van Duijn E, Braakman I. Coordinated nonvectorial folding in a newly synthesized multidomain protein[J]. Science, 2002, 298(5602): 2401-2403.

[9] 马建安, 贾王强, 闫倩楠, 等. 双硫死亡在肿瘤中的发生机制及应用[J]. 生命的化学, 2025, 45(6): 951-958.

[10] Cherkas A, Holota S, Mdzinarashvili T, et al. Glucose as a major antioxidant: when, what for and why it fails?[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(2): 140.

[11] Patra KC, Hay N. The pentose phosphate pathway and cancer[J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39(8): 347-354.

[12] Zheng P, Zhou C, Ding Y, et al. Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 103.

[13] Xiao F, Li HL, Yang B, et al. Disulfidptosis: a new type of cell death[J]. Apoptosis, 2024, 29(9-10): 1309-1329.

[14] Qian S, Chen G, Li R, et al. Disulfide stress and its role in cardiovascular diseases[J]. Redox Biol, 2024, 75: 103297.

[15] Chen X, Roeters SJ, Cavanna F, et al. Crowding alters F-actin secondary structure and hydration[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 900.

[16] Zhou Q, Zheng N, Chen Z, et al. The emerging role of disulfidptosis in Alzheimer's disease[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1005: 178085.

[17] Wang X, Chen Y, Wang X, et al. Stem cell factor SOX2 confers ferroptosis resistance in lung cancer via upregulation of SLC7A11[J]. Cancer Res, 2021, 81(20): 5217-5229.

[18] Zhang Y, Sun J, Lin Y, et al. Machine learning-based prediction model for lung ischemia-reperfusion injury: insights from disulfidptosis-related genes[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1545111.

[19] Zhang C, Zhang X, Li S, et al. Quantification of single-cell cysteine using an electrochemical nanosensor for predicting tumor disulfidptosis susceptibility[J]. Adv Sci (Weinh), 2026, 13(13): e23478.

[20] Wan J, Shi JH, Shi M, et al. Lactate dehydrogenase B facilitates disulfidptosis and exhaustion of tumour-infiltrating

10.12201/bmr.202611.00024V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00024
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

CD8+ T cells[J]. Nat Cell Biol, 2025, 27(6): 972-982.

[21] Li X, Zhu D. Role of disulfide death in cancer[J]. Oncol Lett, 2025, 29(1): 55.

[22] Zhao S, Wang L, Ding W, et al. Crosstalk of disulfidptosis-related subtypes, establishment of a prognostic signature and immune infiltration characteristics in bladder cancer based on a machine learning survival framework[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1180404.

[23] Wang Q, Long T, Tang P, et al. Metabolic reprogramming in cholangiocarcinoma cancer stem cells: emerging therapeutic paradigms[J]. Cancer Lett, 2025, 622: 217714.

[24] Jiang C, Xie S, Jia K, et al. Exploring cellular plasticity and resistance mechanisms in lung cancer: innovations and emerging therapies[J]. J Pharm Anal, 2025, 15(5): 101179.

[25] Chen R, You J, Weng S, et al. Disulfidptosis mechanisms and therapeutic implications in cancer metabolic reprogramming and future perspectives[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 1814.

[26] Zheng H, Cheng J, Zhuang Z, et al. A disulfidptosis-related lncRNA signature for analyzing tumor microenvironment and clinical prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1412277.

[27] Yao H, Liu P, Yao L, et al. Establishment of disulfidptosis-related lncRNA signature as biomarkers in colon adenocarcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 183.

[28] Kang Z, Wan ZH, Gao RC, et al. Disulfidptosis-related subtype and prognostic signature in prostate cancer[J]. Biol Direct, 2024, 19(1): 97.

[29] Liu Z, Sun L, Zhu W, et al. Disulfidptosis signature predicts immune microenvironment and prognosis of gastric cancer[J]. Biol Direct, 2024, 19(1): 65.

[30] Ma S, Wang D, Xie D. Identification of disulfidptosis-related genes and subgroups in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1236490.

[31] Bo X, Fan J, Xu S, et al. Disulfidptosis-related genes as novel biomarkers and therapeutic targets in dilated cardiomyopathy[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 9967-9988.

[32] Yu X, Guo Z, Fang Z, et al. Identification and validation of disulfidptosis-associated molecular clusters in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Genet, 2023, 14: 1251999.

[33] Zhao X, Zhang C, Qu L, et al. Immunometabolic regulation of disulfidptosis in orthopedic diseases: mechanistic heterogeneity and therapeutic targets[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1647931.

[34] Zhang Y, Ni Q, Chen Y, et al. The molecular mechanisms of disulfidptosis and its role in diabetes mellitus and its complications[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 191: 118499.

[35] Hou Y, Lv B, Du J, et al. Sulfide regulation and catabolism in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 174.

[36] Hadian K, Stockwell BR. The therapeutic potential of targeting regulated non-apoptotic cell death[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(9): 723-742.

[37] Shen L, Zhang J, Zheng Z, et al. PHGDH inhibits ferroptosis and promotes malignant progression by upregulating SLC7A11 in bladder cancer[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(14): 5459-5474.

[38] Zhu Y, Wang X, Feng L, et al. Intermetallics triggering pyroptosis and disulfidptosis in cancer cells promote anti-tumor immunity[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8696.

[39] Luo L, Wang H, Tian W, et al. Targeting ferroptosis for cancer therapy: iron metabolism and anticancer immunity[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(11): 5508-5525.

[40] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[41] Song L, Gao F, Man J. Ferroptosis: the potential key roles in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 341.

[42] Honma K, Kirihara S, Nakayama H, et al. Selective autophagy associated with iron overload aggravates

10.12201/bmr.202611.00024V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00024
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

non-alcoholic steatohepatitis via ferroptosis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2023, 248(13): 1112-1123.

[43] Qiu H, Liu J, Shao N, et al. SLC7A11 as a bridge between ferroptosis and disulfidptosis: a promising target for tumor treatment[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 460.

[44] Zhou Q, Yu H, Chen Y, et al. The CRL3KCTD10 ubiquitin ligase-USP18 axis coordinately regulates cystine uptake and ferroptosis by modulating SLC7A11[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(28): e2320655121.

[45] Ai Y, Meng Y, Yan B, et al. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. Mol Cell, 2024, 84(1): 170-179.

[46] Khanna N, Reddy VG, Tuteja N, et al. Differential gene expression in apoptosis: identification of ribosomal protein S29 as an apoptotic inducer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 277(2): 476-486.

[47] Guo Z, Liu Y, Chen D, et al. Targeting regulated cell death: apoptosis, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis in anticancer immunity[J]. J Transl Intern Med, 2025, 13(1): 10-32.

[48] Shang P, Gan M, Wei Z, et al. Advances in research on the impact and mechanisms of pathogenic microorganism infections on pyroptosis[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1503130.

[49] Rao Z, Zhu Y, Yang P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329.

[50] Liu Y, Li S, Wu Y, et al. Molecular signatures of disulfidptosis: interplay with programmed cell death pathways and therapeutic implications in oncology[J]. Cell Mol Biol Lett, 2025, 30(1): 66.

10.12201/bmr.202611.00024V1