

# 线粒体质量控制在外源化学物引起坏死性凋亡中的作用

Role of mitochondrial quality control in necroptosis induced by xenobiotics

张仕利 林育纯 林忠宁

ZHANG Shili, LIN Yuchun, LIN Zhongning

分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室 厦门大学公共卫生学院 福建 厦门 361102

关键词: 坏死性凋亡; 凋亡; 线粒体质量控制; 外源化学物; 环境因素; 职业因素

中图分类号: R13

文献标识码: A

文章编号: 2095-2619(2018)02-0239-05

坏死性凋亡是一种可调控的、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Cysteine aspartic acid specific protease, Caspase) 非依赖的程序性细胞死亡, 相较于细胞凋亡, 其主要特点是没有核固缩和气球样变, 而出现的是线粒体肿胀和三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP) 耗竭、胞质肿胀和空泡形成, 其最终引起质膜破裂和通透性改变, 释放损伤相关分子, 如白细胞介素  $1\alpha$ 、高迁移率族蛋白 1, 以致炎症的发生<sup>[1]</sup>。线粒体质量控制 (Mitochondria quality control, MQC) 是在分子、细胞器和细胞水平监测线粒体完整性, 以确保线粒体组成、结构和功能稳态的机制<sup>[2]</sup>; 其重要指征中的线粒体活性氧簇 (Mitochondrial reactive oxygen species, mitoROS)、钙离子 ( $Ca^{2+}$ ) 和渗透性改变以及线粒体动态均可影响坏死性凋亡的发生, 最终影响环境因素 (如职业性外源化学物) 暴露引起的机体损伤。本文围绕环境和职业性外源化学物诱导坏死性凋亡介导损伤的分子事件, 聚焦于靶向线粒体, 对坏死性凋亡及其线粒体调控机制的研究进展进行综述, 以期为干预或改善外源化学物引起的毒性损伤和相关疾病提供思路。

## 1 坏死性凋亡概述

暴露于外源化学物可引起 3 种不同形式的细胞死

亡, 分别是凋亡、自噬以及坏死。2003 年 CHAN 等<sup>[3]</sup>首次报道了坏死性凋亡。坏死性凋亡由肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受体 (TNF receptor, TNFR) 超家族参与的受体-配体、模式识别受体与病毒传感器等诱导; 这些受体系统的共同特点是含有受体相互作用蛋白 (Receptor interacting protein, RIP) 激酶 (RIP kinase, RIPK) 的同源作用元件 (RIP homotypic interaction motifs, RHIM) 介导招募和激活 RIPK3, 并最终激活坏死性凋亡的“执行者”混合谱系激酶结构域 (Mixed lineage kinase domain-like, MLKL)<sup>[4]</sup>。RIPK3 的激活分为直接和间接 2 种方式。间接方式 (即经典途径) 依赖于 RIPK1 的活性, 此途径包括 TNF、干扰素以及重金属、药物等诱导因子; 直接方式是经由干扰素- $\beta$  诱导的含 Toll/白细胞介素受体结构域的接头蛋白 (Toll/interleukin receptor domain-containing adaptor-inducing interferon- $\beta$ , TRIF) 或传感器 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA-binding protein 1, ZBP1) 中的 RHIM 激活 RIPK3, 此途径包括脂多糖和病毒等诱导因子<sup>[5-6]</sup>。见图 1。

在 TNFR-配体介导坏死性凋亡的经典途径中, TNF- $\alpha$  与其 TNFR 结合, 招募一系列蛋白包括 TNFR 关联性死亡结构域蛋白 (TNFR associated death domain protein, TRADD)、RIPK1、TNFR 相关因子 2、去泛素酶圆柱瘤抑癌蛋白 (Cylindromatosis, CYLD) 和细胞凋亡抑制因子 1/2 形成一个大的复合物, 称为复合物 I; 其中细胞凋亡抑制因子 1/2 使 RIPK1 泛素化, 多聚泛素化的 RIPK1 促进核因子- $\kappa$ B 活化, 并阻止复合物 II a 和 II b 形成抑制细胞凋亡和坏死性凋亡<sup>[7]</sup>。复合物 II a 包括 Caspase-8、含死亡结构域的 Fas 关联蛋白 (Fas-associated protein with death domain, FADD) 和 RIPK1 等蛋白; 复合物 II b 包括 Caspase-8、FADD、

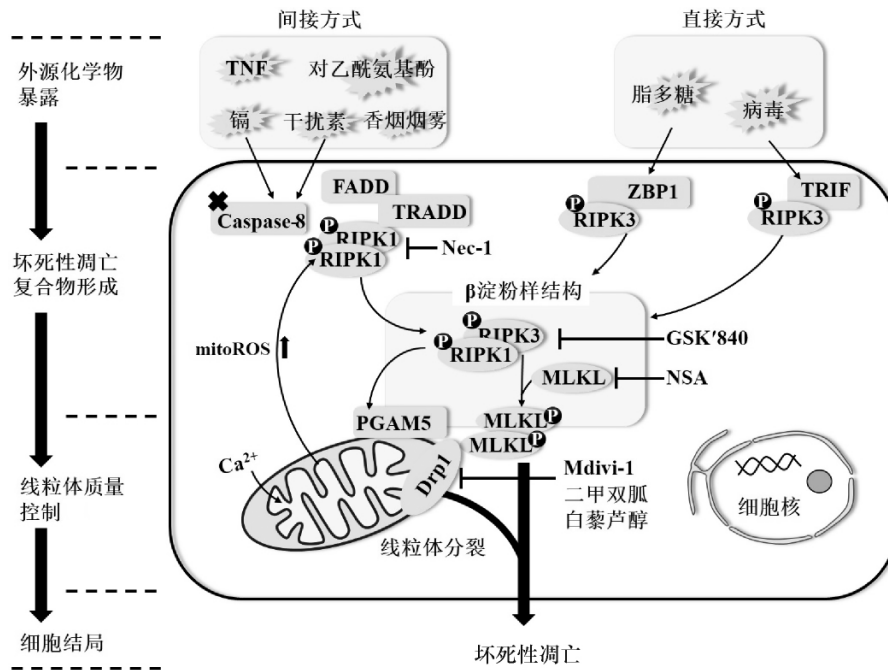
基金项目: 国家自然科学基金 (81573181, 81472997); 福建省自然科学基金 (2015J01344)

作者简介: 张仕利 (1991—), 男, 在读卫生毒理学硕士研究生, 主要从事肝脏毒理学研究

通讯作者: 林忠宁教授, 博士生导师, E-mail: linzhn@xmu.edu.cn

RIPK1、RIPK3 和 MLKL。当 CYLD 使 RIPK1 去泛素化进一步形成复合物 II a 细胞是否走向凋亡或坏死性凋亡最终取决于 Caspase-8 的活性;活化的 Caspase-8 剪切 RIPK1 和 RIPK3 进而诱导细胞凋亡;而 Caspase-8 失去活性,RIPK1 和 RIPK3 通过 RHIM 形成 β 淀粉样结构蛋白复合物,进一步招募 MLKL 和磷酸甘油酸变位酶 5 ( Phosphoglycerate mutase 5 ,PGAM5 ),经由 RIPK3 使 MLKL 磷酸化,MLKL 通过氨基末端卷曲螺旋结构域形成三聚体坏死性凋亡复合物,转位到细胞

器和质膜(见图 1),引起膜的渗透性改变<sup>[8-9]</sup>。其中 MLKL 定位膜上引起的渗透性改变是导致细胞死亡的关键因素,其主要与激酶瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 7 介导的细胞外 Ca<sup>2+</sup> 内流或 MLKL 八聚化转移到质膜的脂筏引起钠离子流入有关<sup>[9-10]</sup>。坏死性凋亡在炎症、退行性疾病、慢性阻塞性肺部疾病和传染病等在内的许多病理进程中起着重要作用<sup>[11-12]</sup>;因此,与这些病理改变息息相关的线粒体作为调控靶点值得关注。



注: Nec-1: RIPK1 抑制剂 Necrostatin-1; GSK'840: RIPK3 特异性抑制剂; NSA: MLKL 特异性抑制剂 Necrosulfonamide; Drp1: 动力相关蛋白 1 ( Dynamin-related protein 1 ); Mdivi-1: Drp1 特异性抑制剂。

图 1 MQC 在外源化学物诱导坏死性凋亡中的作用

## 2 MQC 与坏死性凋亡

**2.1 MQC** MQC 是指在生理状态下,通过线粒体内相关蛋白和酶系统、线粒体动态以及线粒体自噬等作用,限制和延缓异常线粒体的累积,维持线粒体正常的生理功能<sup>[13]</sup>。线粒体动态平衡是 MQC 的重要组成部分,其中至少存在 5 种动力相关三磷酸鸟苷酶参与介导线粒体内外膜的融合与分裂,包括线粒体融合蛋白 1 和 2、视神经萎缩症蛋白 1 等控制线粒体融合,而分裂蛋白 1 和线粒体 Drp1 触发线粒体分裂<sup>[14]</sup>。

**2.2 线粒体依赖性坏死性凋亡** 线粒体在坏死性凋亡中的作用源于线粒体组分中发现 RIPK1、RIPK3 和 MLKL。有研究指出,MQC 改变是坏死性凋亡的中间事件<sup>[15]</sup>。当 RIPK3 与 MLKL 相互作用时,使得坏死性凋亡复合物转移到线粒体关联性内质网膜上<sup>[16]</sup>。

WANG 等<sup>[17]</sup>研究发现,TNF-α 联合 Caspase-8 抑制剂和 Smac 模拟物诱导人结肠癌 HT-29 细胞发生坏死性凋亡时,确证 p-MLKL 转移到质膜和细胞器膜,其中就包括线粒体。

**2.2.1 mitoROS 与坏死性凋亡** mitoROS 与坏死性凋亡的发生密切相关,然而二者的调控机制尚未阐明。有研究认为,mitoROS 是坏死性凋亡发生的中间环节,如小鼠胚胎成纤维 NIH3T3 细胞经慢病毒瞬转 RIPK3,再以 Caspase-8 抑制剂联合 TNF-α 刺激时,不仅增加葡萄糖代谢、线粒体氧化磷酸化( Mitochondrial oxidative phosphorylation, OXPHOS) 水平,也使得 mitoROS 相应增加,在排除凋亡的影响下,ZHANG 等<sup>[18]</sup>率先提出了线粒体能量代谢增加的 mitoROS 对坏死性凋亡的影响。在 2-甲氧基-6-乙酰基-7-甲基胡桃酮诱导结肠癌 HCT116 和 HT29 细胞坏死性凋亡的模型中,也伴随着 mitoROS 升高、线粒体膜去极化和

ATP降低;采用线粒体呼吸链复合物II抑制剂2-噻吩甲酰三氟丙酮能有效逆转该提取物诱导的 mitoROS 生成和细胞死亡<sup>[19]</sup>。KOO等<sup>[20]</sup>研究显示,OXPHOS可激活人肺上皮细胞的坏死性凋亡。由此表明,线粒体OXPHOS产生的 mitoROS是调节坏死性凋亡的关键节点。还有学者认为 mitoROS是坏死性凋亡的诱因,它主导着坏死性凋亡的启动。ZHANG等<sup>[21]</sup>报道,RIPK1中三个半胱氨酸感应 mitoROS,随后 mitoROS激活 RIPK1自身磷酸化位点(丝氨酸161),这种特异性的磷酸化作用使得 RIPK1能够募集 RIPK3并形成坏死性凋亡复合物,导致坏死性凋亡的发生。

**2.2.2 线粒体渗透性改变与坏死性凋亡** 线粒体渗透性改变也影响着坏死性凋亡。大量流入线粒体基质的  $Ca^{2+}$ 引起线粒体外膜通透性(Mitochondrial outer membrane permeability, MOMP)改变,或者导致线粒体渗透转孔(Mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放;当 MOMP改变时主要引发凋亡,而 MPTP开放主要导致坏死性细胞死亡<sup>[22]</sup>。此现象在线粒体复合物I抑制剂 BAY87-2243诱导 MPTP开放和膜电位去极化模型中得到证实<sup>[23]</sup>。MLKL与膜渗透性改变有关。在鼠胚胎纤维细胞发现,坏死性凋亡发生需要 MPTP打开,与此同时 MLKL大量转位到线粒体上<sup>[24]</sup>。线粒体的渗透性改变还受钾离子影响。有研究证实,二氮嗪通过激活线粒体钾离子-ATP酶通道,可以抑制高糖诱导心肌 H9c2细胞的坏死性凋亡<sup>[25]</sup>。

**2.2.3 线粒体动态和坏死性凋亡** 线粒体分裂是坏死性凋亡的始动因素,其中 Drp1起关键作用。WANG等<sup>[15]</sup>研究显示,RIPK1和 RIPK3的下游底物 PGAM5可招募、并去磷酸化 Drp1丝氨酸637位点,激活 Drp1介导线粒体分裂,成为坏死性凋亡发生的早期和必要环节。WANG等<sup>[11]</sup>报道,RIPK1-RIPK3复合物可直接磷酸化 Drp1丝氨酸616位点,由此影响RNA病毒(仙台病毒和流感病毒)感染所致的Nod样受体炎性小体释放。进一步的研究,发现鼠胚胎纤维细胞中 PGAM5缺失可使 PTEN诱导型激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)下降,导致 PINK1依赖性线粒体自噬降低,受损的线粒体不能被及时清除,从而加重坏死性凋亡的发生<sup>[26]</sup>。采用 Nec-1干预可抑制大鼠肾 NRK-52E细胞和肾切除手术后8周大鼠肾组织中 Drp1的表达<sup>[27-28]</sup>,证实 Drp1介导的线粒体分裂是启动下游坏死性凋亡的明确事件。而且,黑色素瘤 G361和 SKMEL-28细胞中的 Drp1敲低,可抑制 BAY87-2243诱导的坏死性凋亡<sup>[23]</sup>。提示 Drp1作为坏死性凋亡的关键调控分子可作为有效的干预靶点。

### 3 MQC介导外源化学物引起的坏死性凋亡

研究表明,外源化学物(包括常见来源于职业接触或环境污染)可通过多种途径进入机体,经由 MQC调控发挥其生物学作用,参与诱发坏死性凋亡、损伤和疾病进程<sup>[29]</sup>。

**3.1 重金属** 环境污染和职业接触重金属或其化合物是机体暴露的高危因素。研究证实,坏死性凋亡在重金属诱发的细胞损伤中起关键作用。离体实验显示,镉暴露可诱导中国仓鼠卵巢细胞中 RIPK1和  $Ca^{2+}$ 依赖的坏死性细胞死亡;而采用 Nec-1、 $Ca^{2+}$ 螯合剂干预,可减少镉引起的线粒体膜电位损失、线粒体  $Ca^{2+}$ 水平和坏死性细胞死亡<sup>[29]</sup>。体内实验显示,镉暴露可导致来源于虹鳟的肝细胞发生坏死性凋亡,且这种凋亡能被 Nec-1部分抑制,表明镉致肝细胞损伤与坏死性凋亡有关<sup>[30]</sup>。已有利用重金属化合物诱导细胞坏死性凋亡的特性进行肿瘤靶向抑制作用研究的报道。ZEC等<sup>[31]</sup>研究显示,采用锌、镉金属配合物处理9种恶性和非恶性细胞系可诱发坏死性凋亡。SUNTHARALINGAM等<sup>[32]</sup>研究显示,重金属铈氧代复合物可诱导活性氧产生和线粒体膜电位降低,进而诱发坏死性凋亡选择性地杀伤癌细胞;尤其是对结肠直肠癌细胞显示出比顺铂更强的细胞毒性。但不同重金属诱导细胞坏死性凋亡的毒性评价作用和潜在应用仍有待深入探讨。

**3.2 香烟烟雾** 环境污染相关的慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)发病涉及香烟烟雾的暴露。MIZUMURA等<sup>[12]</sup>发现香烟烟雾引起人支气管上皮 BEAS-2B细胞线粒体功能紊乱、膜电位降低以及 PINK1依赖的线粒体自噬,且 Nec-1干预坏死性凋亡可以拯救香烟烟雾引起的细胞死亡;抑制 PINK1或线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1干预,可保护肺上皮细胞免于香烟烟雾诱导的细胞死亡和线粒体功能障碍,并降低 p-MLKL的表达。而且,体内实验发现 PINK1<sup>-/-</sup>基因敲除小鼠可免受香烟烟雾暴露期间的线粒体功能障碍、管腔扩大和黏液纤毛清除的破坏<sup>[12]</sup>。此外,COPD病人的肺上皮细胞中显示 PINK1和 RIPK3表达增加<sup>[12]</sup>。POUWELS等<sup>[33]</sup>研究显示,香烟烟雾诱导 BALB/cByJ小鼠中性粒细胞介导的气道炎症(损伤相关因子释放),并伴随 BEAS-2B细胞发生坏死性凋亡,说明香烟烟雾诱导坏死性凋亡与 COPD的发病密切相关,提示坏死性凋亡可成为 COPD的预防和治疗靶点。

**3.3 药物** 坏死性凋亡与药物诱导靶细胞的不良反应有关。在对乙酰氨基酚引起肝毒性研究中,可通过 Mdivi-1 抑制对乙酰氨基酚诱导的 C57BL/6J 小鼠原代细胞中 Drp1 上调,从而减轻氧化应激水平以及线粒体功能障碍和坏死性凋亡<sup>[34]</sup>。然而,抗肿瘤治疗中的化疗药物,如 5-氟尿嘧啶、青蒿酯等,则可通过启动肿瘤细胞发生坏死性凋亡,达到杀伤癌细胞的效果<sup>[35-36]</sup>。其中,青蒿酯暴露使得肾癌 Caki、ACHN 和 A498 细胞存活率急剧下降;通过 Nec-1 处理或敲除 RIPK1 则青蒿酯对癌细胞不再有毒性作用。提示坏死性凋亡在药物治疗中起到毒性和疗效调节的“双刃剑”作用,为靶向坏死性凋亡的药物研发提供了线索。

**3.4 其他** 诱导坏死性凋亡也是目前职业生产和生活中广泛应用的纳米材料的潜在毒性作用机制之一。氧化石墨烯具有优良光化学特性,在工业生产中应用广泛,其可经 RIPK1 和 Toll-样受体 4 信号通路诱导巨噬细胞的坏死性凋亡<sup>[37]</sup>。硒纳米颗粒可以诱导前列腺癌 PC-3 细胞发生 ROS 依赖的坏死性凋亡<sup>[38]</sup>。提示坏死性凋亡的检测可为开展纳米相关材料生产和接触人群生物学效应的评价提供线索和依据。

## 4 展望

外源化学物可引起机体组织器官,包括肺、肝、肾和神经系统等发生调节性细胞死亡,促进了坏死性凋亡在相关损伤和疾病中作用的认识不断深入。其中,职业与环境因素的暴露,如重金属、致癌物、持久性有机污染物等诱导坏死性凋亡的相关研究,成为职业与环境医学研究的热点;探明经由“外源因素暴露 - MQC - 坏死性凋亡”通路介导的损伤、参与线粒体动态和 MQC 在坏死性凋亡中的调控机制,对开展其靶向干预起到积极的指导作用。

目前已有的靶向坏死性凋亡的干预措施主要分为 2 类。一类是小分子抑制剂,包括 Nec-1 特异性抑制 RIPK1, GSK-840 特异性抑制 RIPK3, NSA 特异性抑制 MLKL,或者在 MQC 层面进行线粒体分裂的干预,如 Mdivi-1、二甲双胍、白藜芦醇抑制 Drp1,进而阻断坏死性凋亡进程(见图 1),改善疾病的转归<sup>[39]</sup>。另一类是基因层面的干预,目前还局限于动物实验,例如在构建 RIPK1 和 RIPK3 激酶结构域突变小鼠 (*RIPK1<sup>Δ/Δ</sup>*和 *RIPK3<sup>Δ/Δ</sup>*) 中,可免于胚胎致死和胚胎发育过程中的坏死性凋亡以及出生后的炎症。预计今后整合坏死性凋亡小分子抑制剂选择性靶点和特异性基因编辑技术,将为环境和职业暴露中损伤及相关

疾病的预防和控制提供有效措施和综合策略。

## 参考文献

- [1] WEGNER K W, SALEH D, DEGTEREV A. Complex pathologic roles of RIPK1 and RIPK3: moving beyond necroptosis [J]. Trends Pharmacol Sci 2017, 38(3): 202-225.
- [2] BOHOVYCH I, CHAN S S, KHALIMONCHUK O. Mitochondrial protein quality control: the mechanisms guarding mitochondrial health [J]. Antioxid Redox Signal 2015, 22(12): 977-994.
- [3] CHAN F K, SHISLER J, BIXBY J G, et al. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses [J]. J Biol Chem 2003, 278(51): 51613-51621.
- [4] MARSHALL K D, BAINES C P. Necroptosis: is there a role for mitochondria? [J]. Front Physiol 2014, 5: 323.
- [5] REBSAMEN M, HEINZ L X, MEYLAN E, et al. DAI/ZBP1 recruits RIP1 and RIP3 through RIP homotypic interaction motifs to activate NF-kappaB [J]. EMBO Rep 2009, 10(8): 916-922.
- [6] KAISER W J, SRIDHARAN H, HUANG C, et al. Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL [J]. J Biol Chem, 2013, 288(43): 31268-31279.
- [7] PASPARAKIS M, VANDENABEELE P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. Nature 2015, 517(7534): 311-320.
- [8] SU Z, YANG Z, XU Y, et al. MicroRNAs in apoptosis, autophagy and necroptosis [J]. Oncotarget 2015, 6(11): 8474-8490.
- [9] CAI Z, JITKAEW S, ZHAO J, et al. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis [J]. Nat Cell Biol 2014, 16(1): 55-65.
- [10] CHEN X, LI W, REN J, et al. Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death [J]. Cell Res 2014, 24(1): 105-121.
- [11] WANG X, JIANG W, YAN Y, et al. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through a RIP1-RIP3-DRP1 signaling pathway [J]. Nat Immunol 2014, 15(12): 1126-1133.
- [12] MIZUMURA K, CLOONAN S M, NAKAHIRA K, et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD [J]. J Clin Invest 2014, 124(9): 3987-4003.
- [13] BAKER M J, TATSUTA T, LANGER T. Quality control of mitochondrial proteostasis [J]. Cold Spring Harbor Perspect Biol, 2011, 3(7): 1656-1660.
- [14] NI H M, WILLIAMS J A, DING W X. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control [J]. Redox Biol 2015, 4: 6-13.
- [15] WANG Z, HUI J, SHE C, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways [J]. Cell, 2012, 148(1/2): 228-243.
- [16] CHEN W, ZHOU Z, LI L, et al. Diverse sequence determinants control human and mouse receptor interacting protein 3 (RIP3) and mixed lineage kinase domain-like (MLKL) interaction in necroptotic signaling [J]. J Biol Chem 2013, 288(23): 16247-16261.
- [17] WANG H, SUN L, SU L, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3 [J]. Mol Cell 2014, 54(1): 133-146.
- [18] ZHANG D W, SHAO J, LIN J, et al. RIP3, an energy metabolism

- regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis[J]. *Science* 2009 325(5938):332-336.
- [19] SUN W, WU X, GAO H, et al. Cytosolic calcium mediates RIP1/RIP3 complex-dependent necroptosis through JNK activation and mitochondrial ROS production in human colon cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med* 2017 108:433-444.
- [20] KOO MJ, ROONEY K T, CHOI M E, et al. Impaired oxidative phosphorylation regulates necroptosis in human lung epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 464(3):875-880.
- [21] ZHANG Y, SU S S, ZHAO S, et al. RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome[J]. *Nat Commun* 2017 8:14329.
- [22] THORNTON C, HAGBERG H. Role of mitochondria in apoptotic and necroptotic cell death in the developing brain[J]. *Clin Chim Acta* 2015 451(PtA):35-38.
- [23] BASIT F, van OPPEN L M, SCHOCKEL L, et al. Mitochondrial complex I inhibition triggers a mitophagy-dependent ROS increase leading to necroptosis and ferroptosis in melanoma cells[J]. *Cell Death Dis* 2017 8(3):e2716.
- [24] KARCH J, KANISICAK O, BRODY M J, et al. Necroptosis interfaces with MOMP and the MPTP in mediating cell death[J]. *PLoS One* 2015 10(6):e0130520.
- [25] LIANG W, CHEN M, ZHENG D, et al. The opening of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels protects H9c2 cardiac cells against the high glucose-induced injury and inflammation by inhibiting the ROS-TLR4-necroptosis pathway[J]. *Cell Physiol Biochem* 2017 41(3):1020-1034.
- [26] LU W, SUN J, YOON J S, et al. Mitochondrial protein PGAM5 regulates mitophagic protection against cell necroptosis[J]. *PLoS One* 2016 11(1):e0147792.
- [27] ZHANG L, JIANG F, CHEN Y, et al. Necrostatin-1 attenuates ischemia injury induced cell death in rat tubular cell line NRK-52E through decreased Drp1 expression[J]. *Int J Mol Sci* 2013 14(12):24742-24754.
- [28] ZHU Y, CUI H, GAN H, et al. Necroptosis mediated by receptor interaction protein kinase 1 and 3 aggravates chronic kidney injury of subtotal nephrectomised rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 461(4):575-581.
- [29] YANG P M, CHEN H C, TSAI J S, et al. Cadmium induces Ca<sup>2+</sup>-dependent necrotic cell death through calpain-triggered mitochondrial depolarization and reactive oxygen species-mediated inhibition of nuclear factor-kappaB activity[J]. *Chem Res Toxicol* 2007 20(3):406-415.
- [30] KRUMSCHNABEL G, EBNER H L, HESS M W, et al. Apoptosis and necroptosis are induced in rainbow trout cell lines exposed to cadmium[J]. *Aquat Toxicol* 2010 99(1):73-85.
- [31] ZEC M, SRDIC-RAJIC T, KRIVOKUCA A, et al. Novel selenosemicarbazone metal complexes exert anti-tumor effect via alternative, caspase-independent necroptotic cell death[J]. *Med Chem* 2014 10(8):759-771.
- [32] SUNTHARALINGAM K, AWUAH S G, BRUNO P M, et al. Necroptosis-inducing rhenium(V) oxo complexes[J]. *J Am Chem Soc* 2015 137(8):2967-2974.
- [33] POUWELS S D, ZIJLSTRA G J, van der TOORN M, et al. Cigarette smoke-induced necroptosis and DAMP release trigger neutrophilic airway inflammation in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016 310(4):L377-L386.
- [34] RAMACHANDRAN A, MCGILL M R, XIE Y, et al. Receptor interacting protein kinase 3 is a critical early mediator of acetaminophen-induced hepatocyte necrosis in mice[J]. *Hepatology* 2013 58(6):2099-2108.
- [35] OLIVER METZIG M, FUCHS D, TAGSCHERER K E, et al. Inhibition of caspases primes colon cancer cells for 5-fluorouracil-induced TNF-alpha-dependent necroptosis driven by RIP1 kinase and NF-kappaB[J]. *Oncogene* 2016 35(26):3399-3409.
- [36] CHAUHAN A K, MIN K J, KWON T K. RIP1-dependent reactive oxygen species production executes artesunate-induced cell death in renal carcinoma Caki cells[J]. *Mol Cell Biochem* 2017 435(1/2):15-24.
- [37] CHEN G Y, MENG C L, LIN K C, et al. Graphene oxide as a chemosensitizer: diverted autophagic flux, enhanced nuclear import, elevated necrosis and improved antitumor effects[J]. *Biomaterials* 2015 40:12-22.
- [38] SONKUSRE P, CAMEOTRA S S. Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in PC-3 cancer cells through TNF activation[J]. *J Nanobiotechnology* 2017 15(1):43.
- [39] DONG W, ZHANG M, ZHU Y, et al. Protective effect of NSA on intestinal epithelial cells in a necroptosis model[J]. *Oncotarget* 2017 8(49):86726-86735.

收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-03-13 责任编辑:罗巧