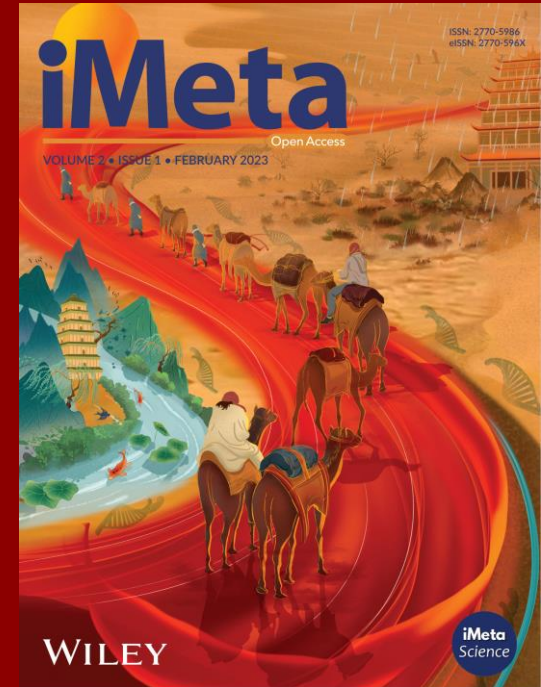




金属依赖性的调控性细胞死亡：分子机制与转化前沿

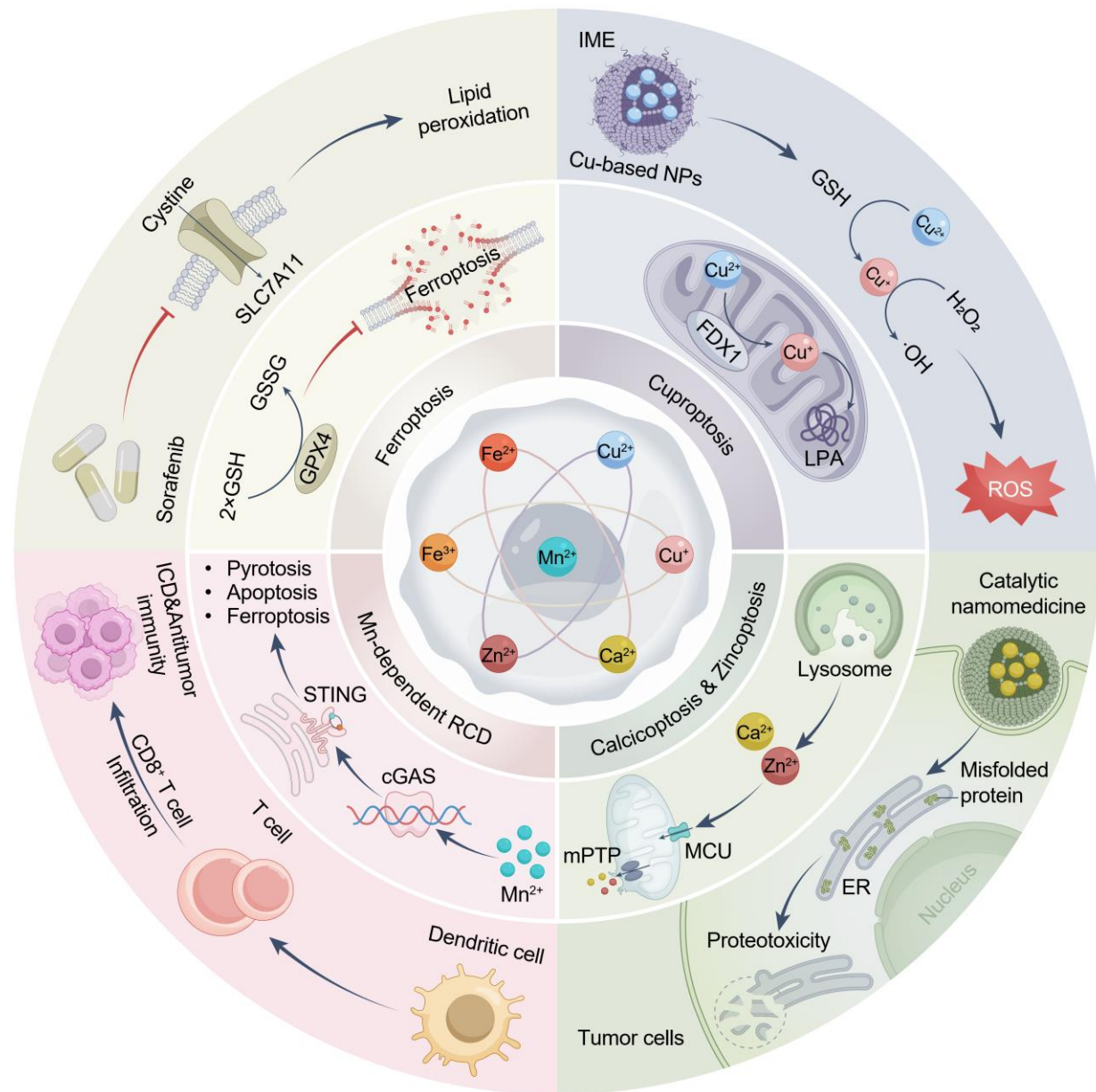
胡昊良^{1,2,3#*}, 陈哲^{2#}, 李亚奇^{4,5,6#}, 彭佳翼^{7#}, 曹建刚⁸, 周宏⁹, 王梦琦², 杜阅佳³, 吴海林³, 赵慧琴³, 黄仕芳¹⁰, 余典梅¹¹, 刘梅青¹², Olga V. Shevchenko¹³, Natalia Yu. Matveeva¹⁴, 杨宜远¹⁵, 黄科瑞^{3*}, 吕德官^{16*}, 闵军霞^{17*}, 陈临溪^{2*}, 王福倬^{1,2,18*}

¹浙江大学医学院第二附属医院, 杭州, 中国; ²南华大学衡阳医学院, 衡阳, 中国; ³湖南文理学院合成生物学产业研究院, 常德, 中国; ⁴湖南师范大学动物多肽药物开发国家地方联合工程实验室, 长沙, 中国; ⁵湖南师范大学芙蓉实验室肽类与小分子药物研发平台, 长沙, 中国; ⁶湖南师范大学交叉学科研究院, 长沙, 中国; ⁷中国科学院大学生命科学学院, 北京, 中国; ⁸南华大学附属南华医院, 衡阳, 中国; ⁹南华大学第一附属医院, 衡阳, 中国; ¹⁰永州职业技术学院药理学系, 永州, 中国; ¹¹三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 中国宜昌; ¹²昆明医科大学附属延安医院, 中国昆明; ¹³太平洋国立医科大学联合科学技术中心, 海参崴, 俄罗斯; ¹⁴太平洋国立医科大学组织学、细胞学与胚胎学系, 海参崴, 俄罗斯; ¹⁵湖南师范大学医学部, 长沙, 中国; ¹⁶中国科学院杭州医学研究所, 杭州, 中国; ¹⁷浙江大学医学院第一附属医院, 杭州, 中国; ¹⁸吉林大学第一医院全球元素科学创新研究院, 长春, 中国



Haoliang Hu, Zhe Chen, Yaqi Li, Jiayi Peng, Jiangang Cao, Hong Zhou, Mengqi Wang, et al. 2026. Metal-dependent regulated cell death: Molecular architecture and translational frontiers. *iMeta* 5: e70141. <https://doi.org/10.1002/imt2.70141>

图形摘要



不同金属依赖性的调控性细胞死亡的主要分子通路与转化策略



亮点

- ❑ 金属稳态失衡驱动的不同调控性细胞死亡(RCD)，挑战了将坏死界定为纯粹偶发事件的经典观点；
- ❑ 靶向金属依赖性RCD的双向治疗策略利用肿瘤特异性合成致死，或应用靶向抑制剂以保护易损组织；
- ❑ 生物响应性纳米药物和单原子催化剂在时空维度上限制氧化通量，克服系统性毒性并控制相互连接的泛凋亡(PANoptosis)网络；
- ❑ 金属诱导的免疫原性细胞死亡与cGAS-STING通路过度激活在系统层面协同免疫检查点阻断治疗。



1. 引言

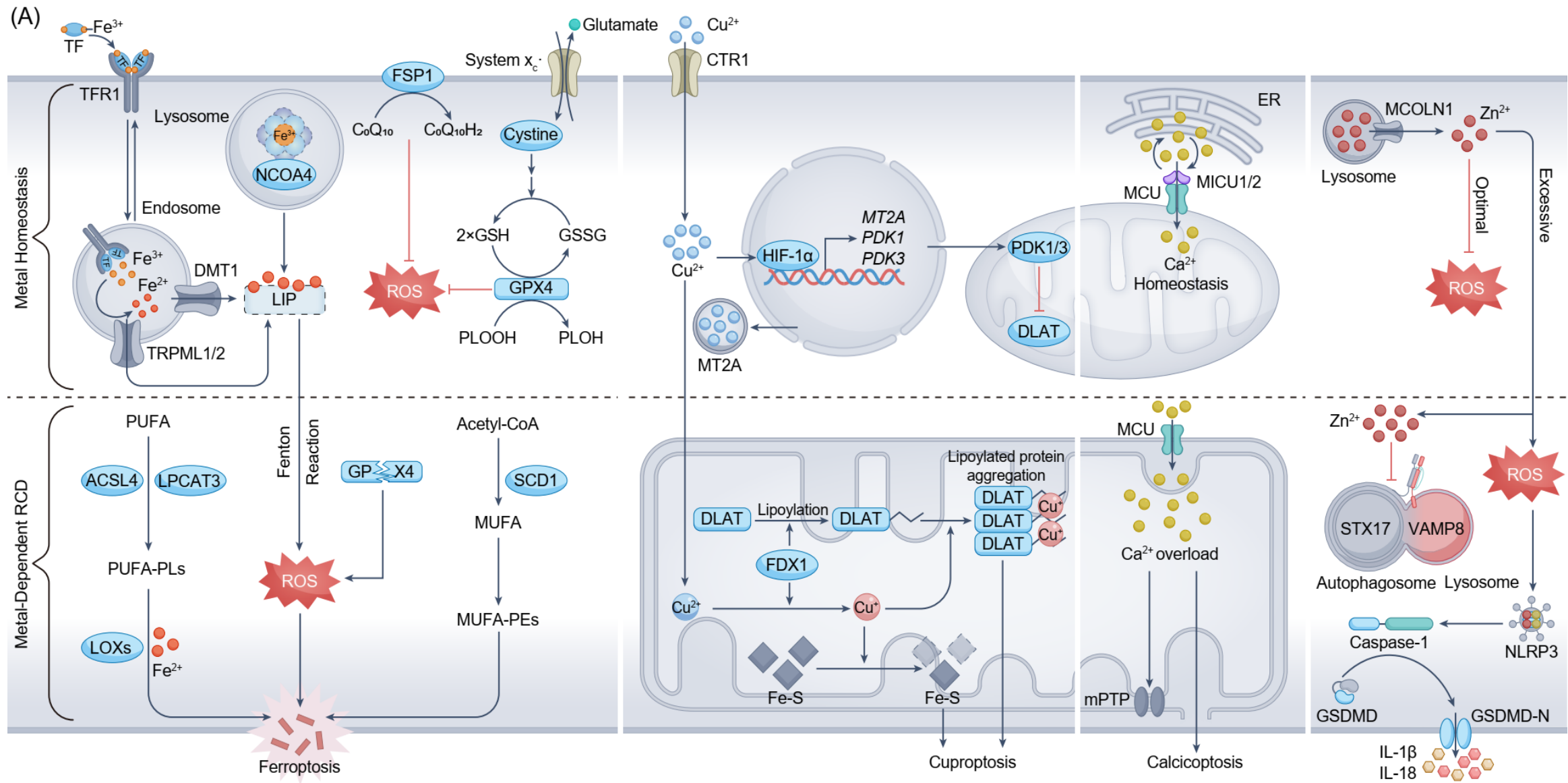


图1(A).从生理性金属稳态到病理性金属依赖性的RCD(调控性细胞死亡)的机制转变

2. 金属依赖性RCD的概念演化

(B)

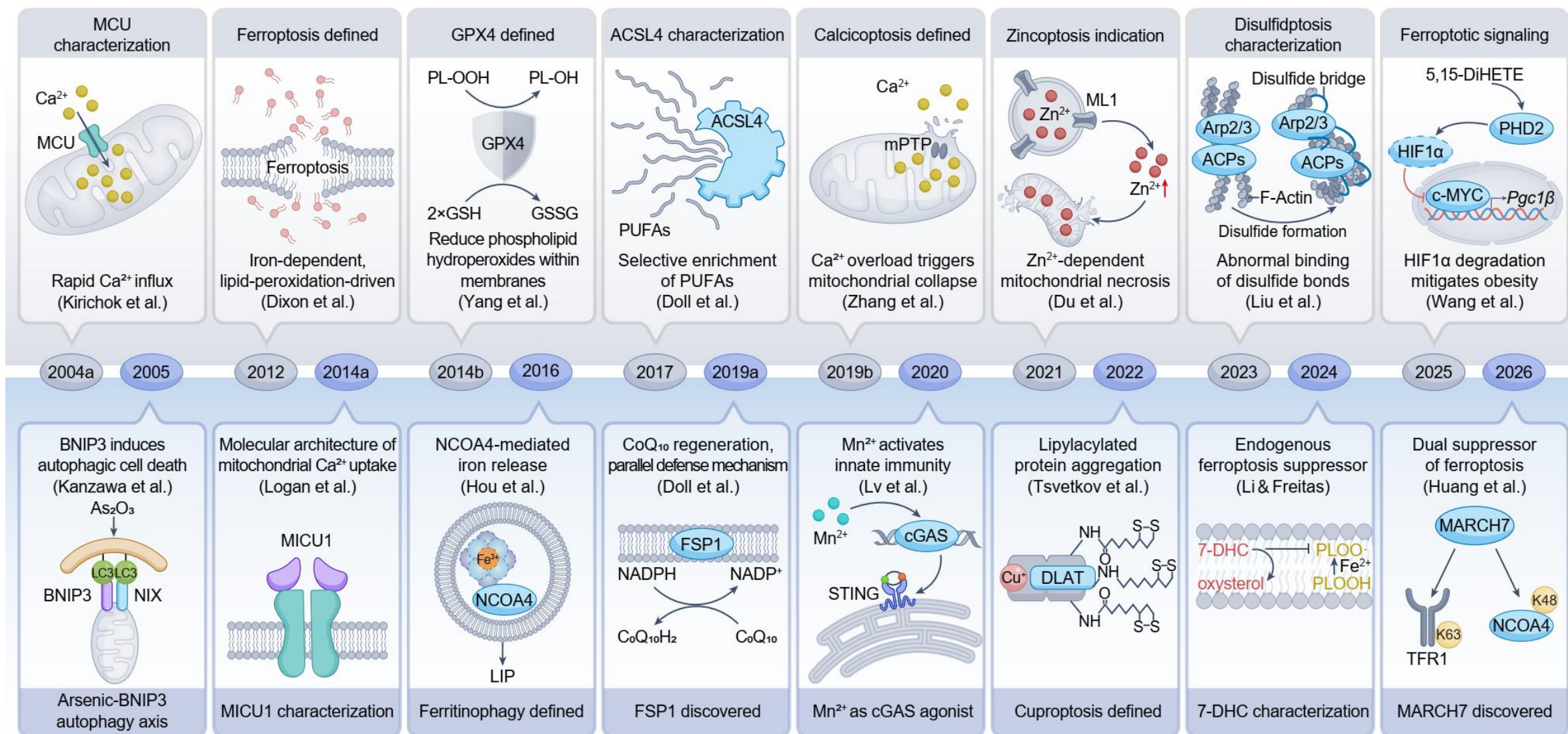


图1(B).金属依赖性RCD的进展概念演化的时间线

3. 铁死亡：铁、脂质与氧化还原

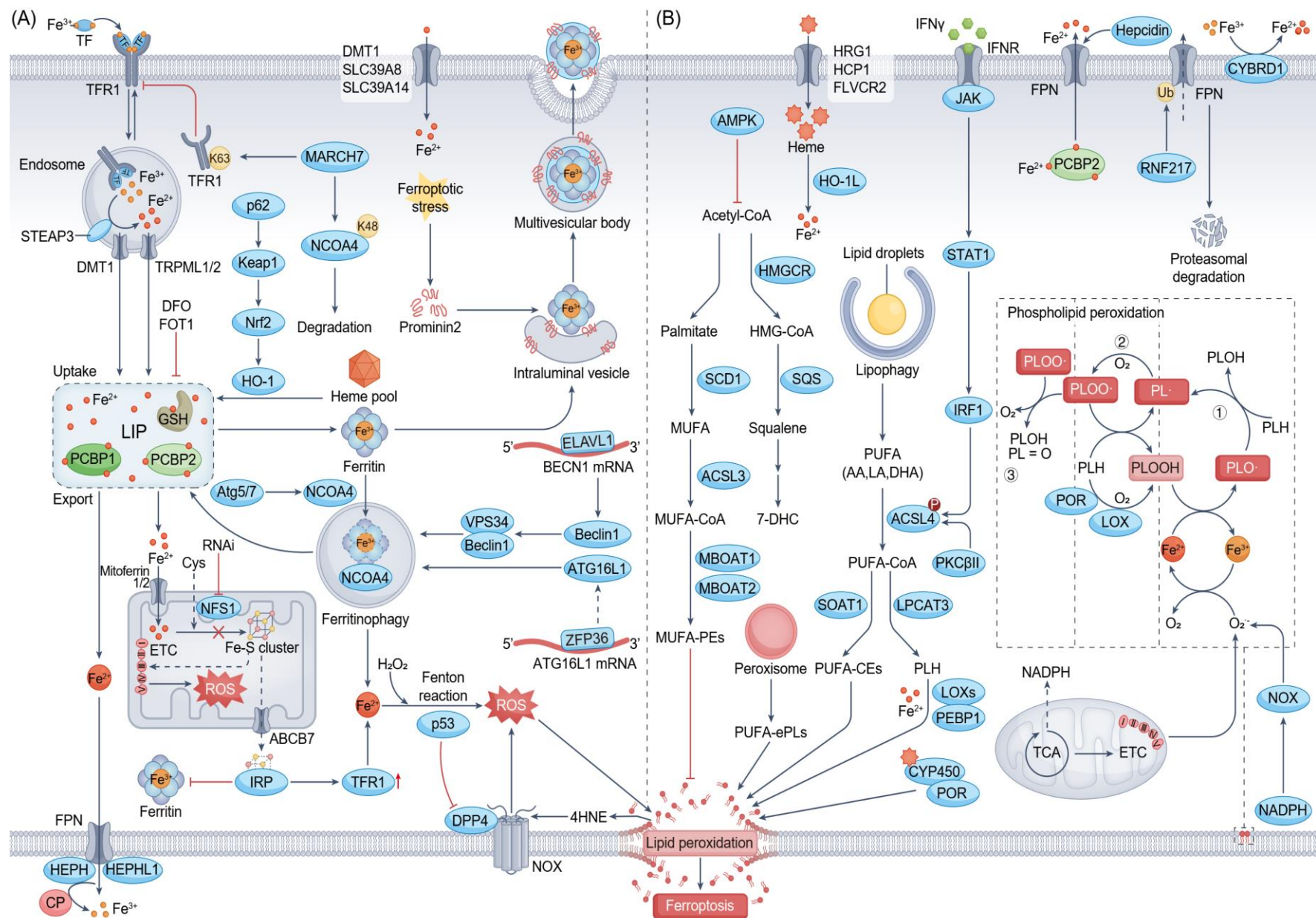


图2. 铁死亡中的铁代谢与脂质过氧化调控网络



3. 铁死亡：铁、脂质与氧化还原

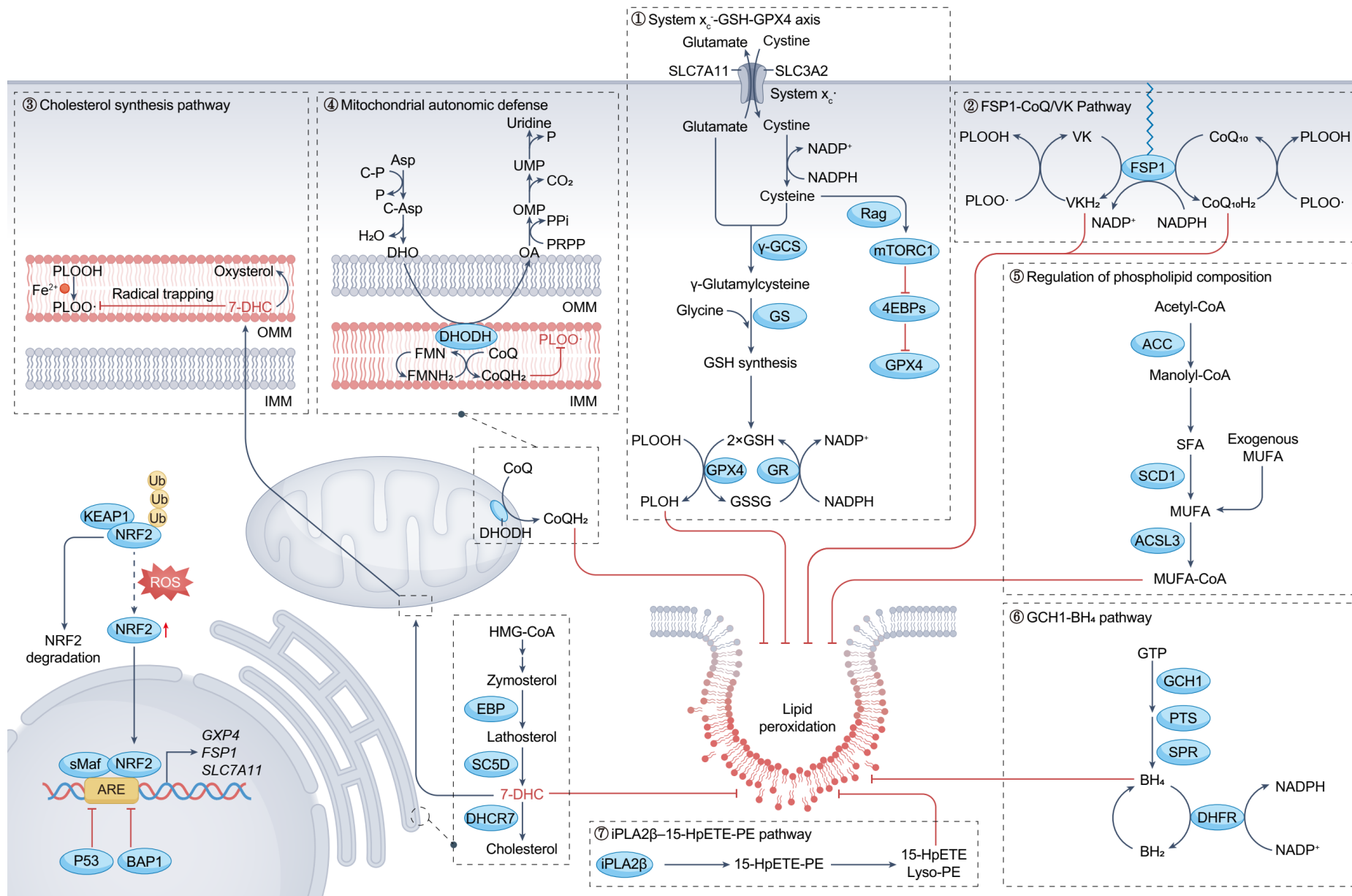


图3. 抗铁死亡的区室化氧化还原防御网络



3. 铁死亡：铁、脂质与氧化还原

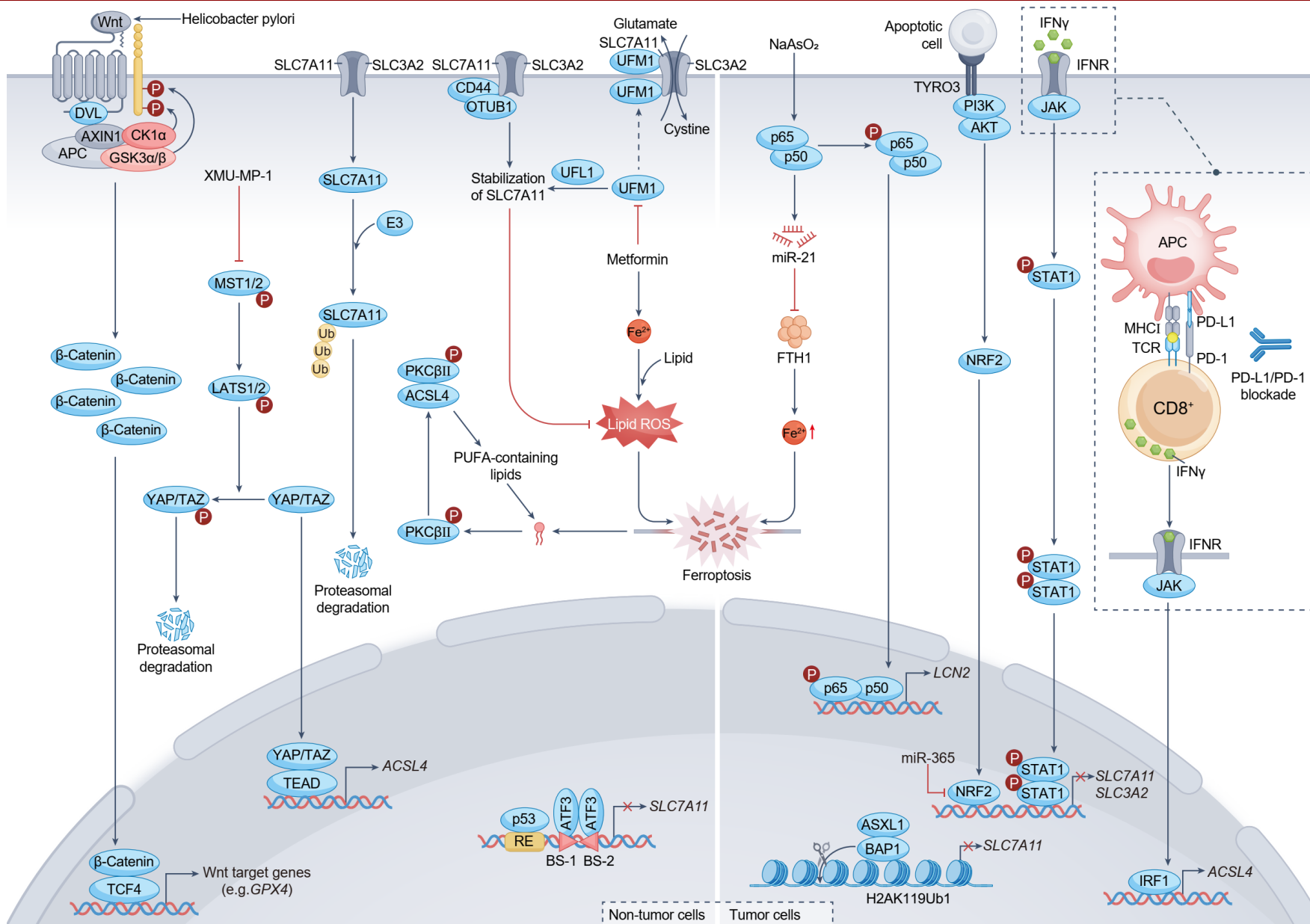


图4. 通过表观遗传和翻译后调控实现的铁死亡阈值层级性调节

4. 铜死亡：生物能量崩溃与蛋白毒性

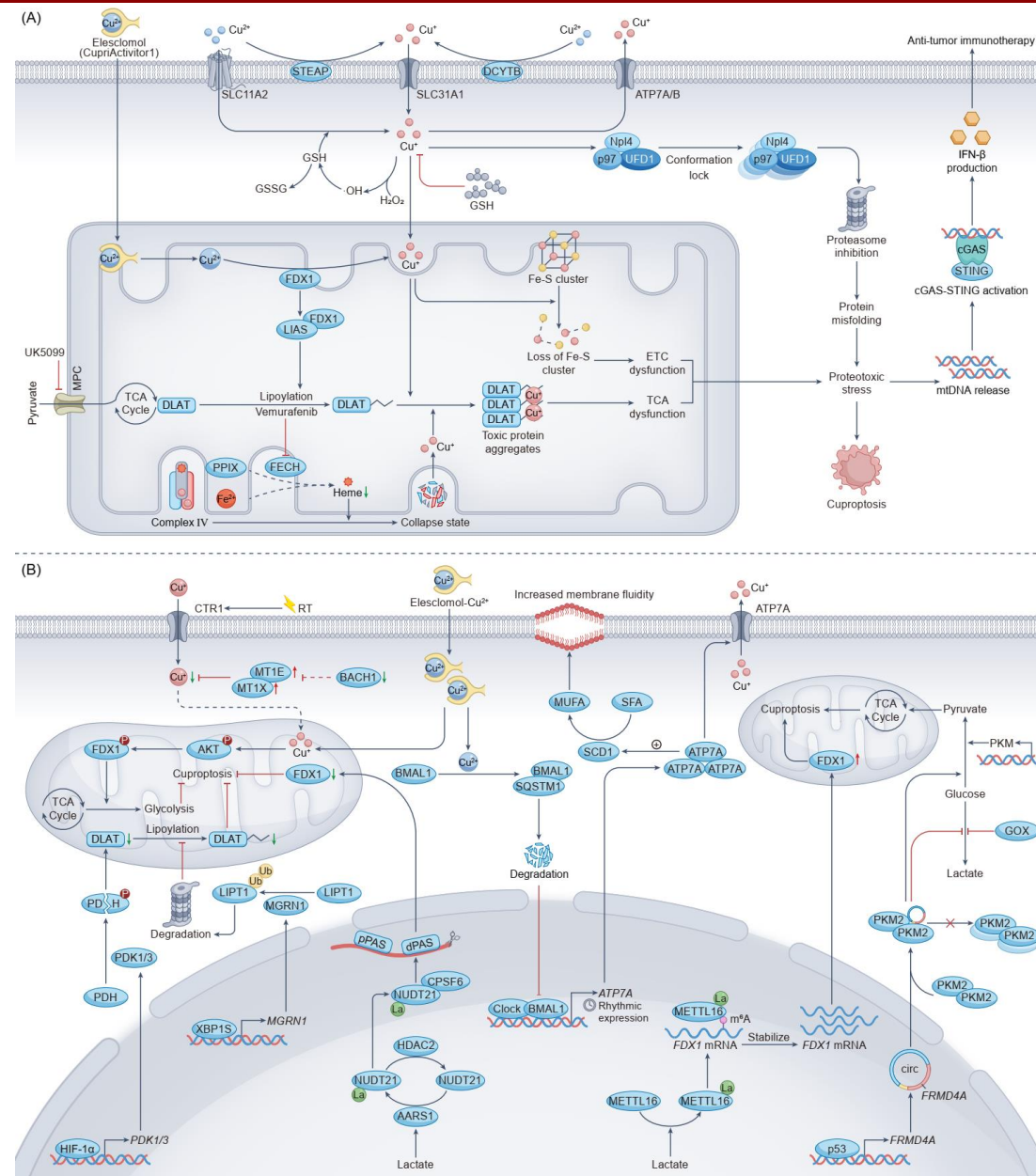


图5. 铜死亡的分子机制与代谢门控

4. 铜死亡：生物能量崩溃与蛋白毒性

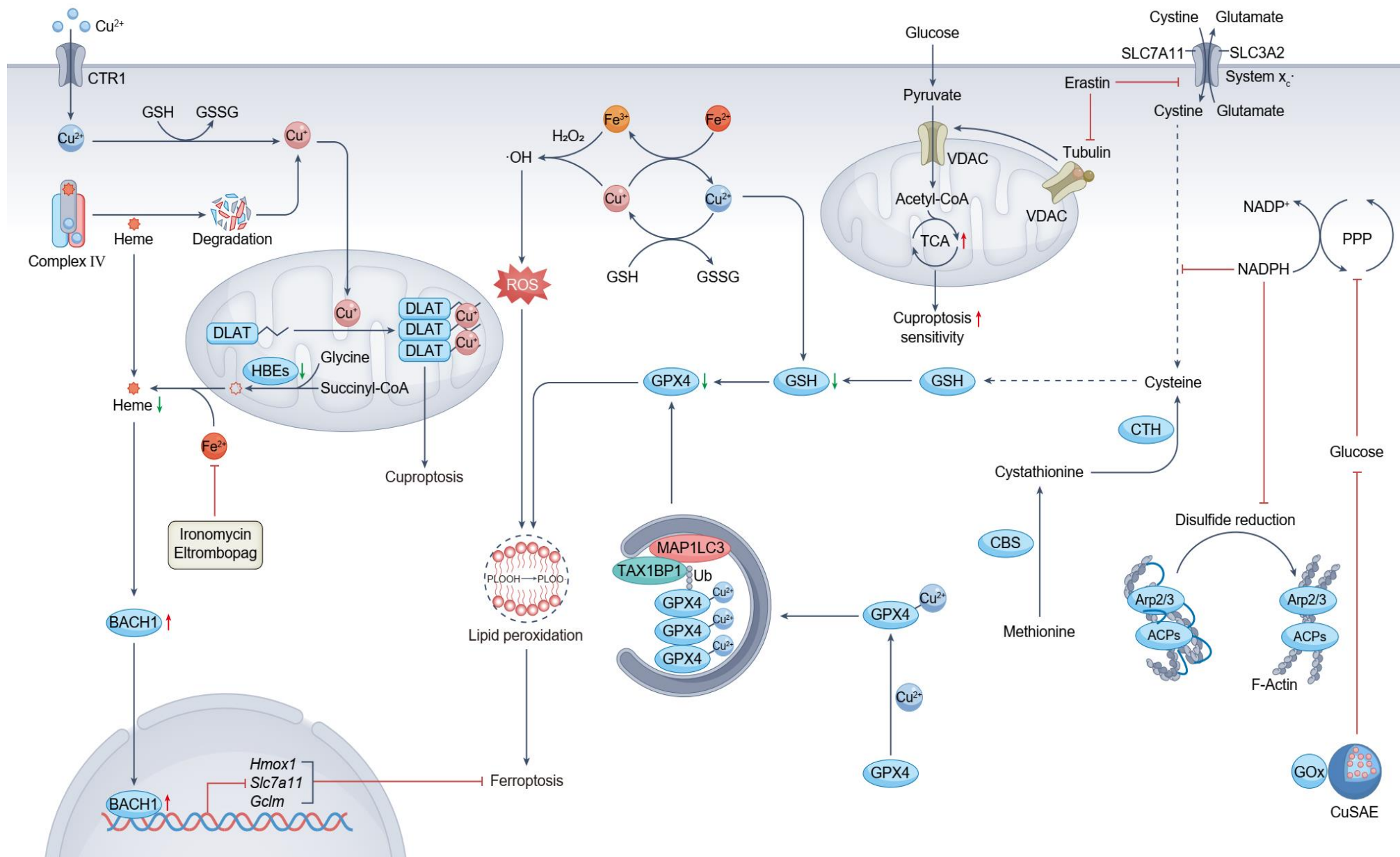
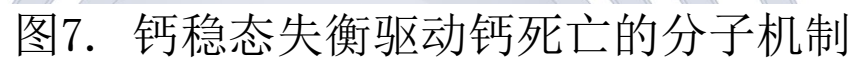


图6. 铜死亡、铁死亡与代谢调控之间的机制性串扰



5. 新兴金属驱动致死模式

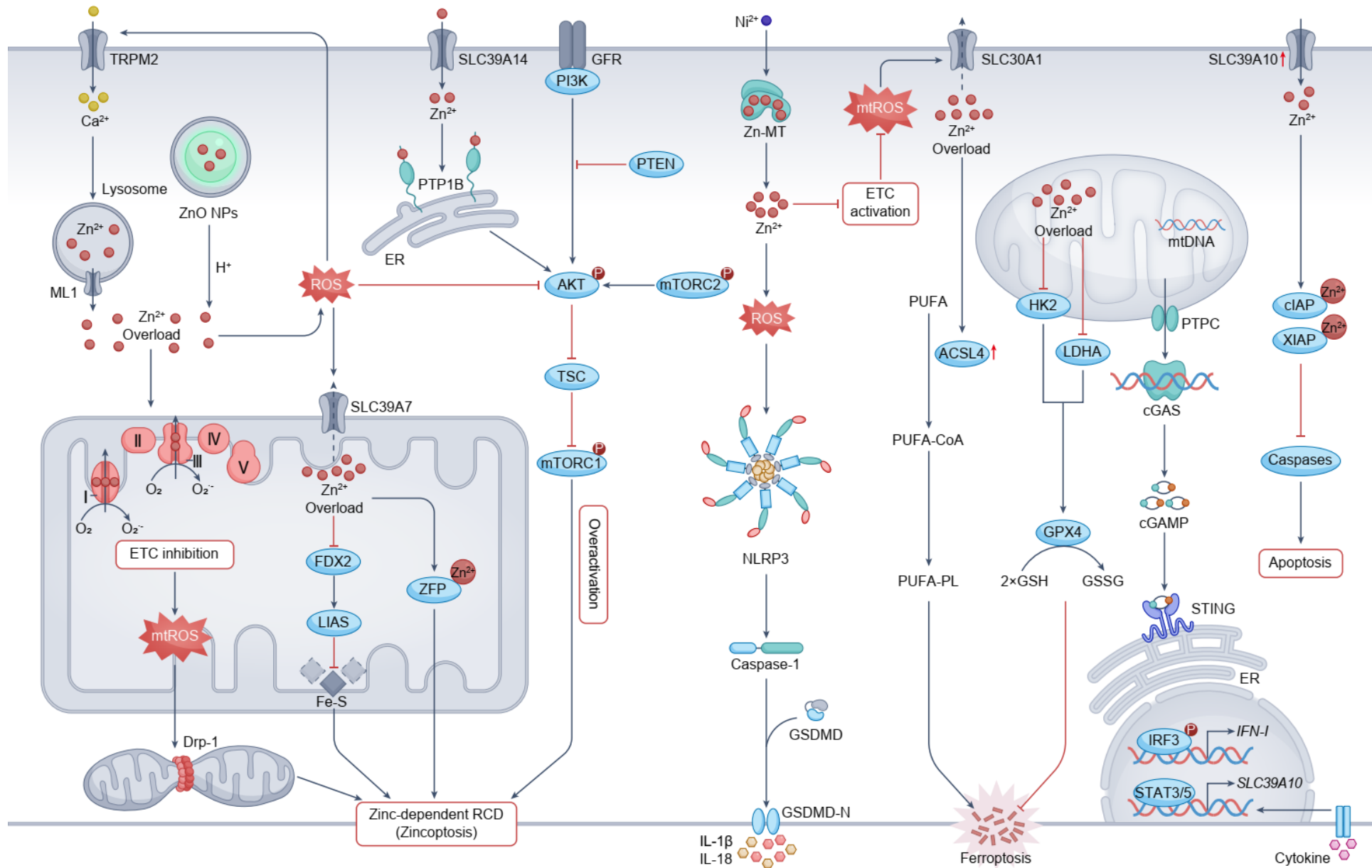


图8. 锌介导的细胞毒性和锌死亡样细胞死亡的分子机制

5.新兴金属驱动致死模式

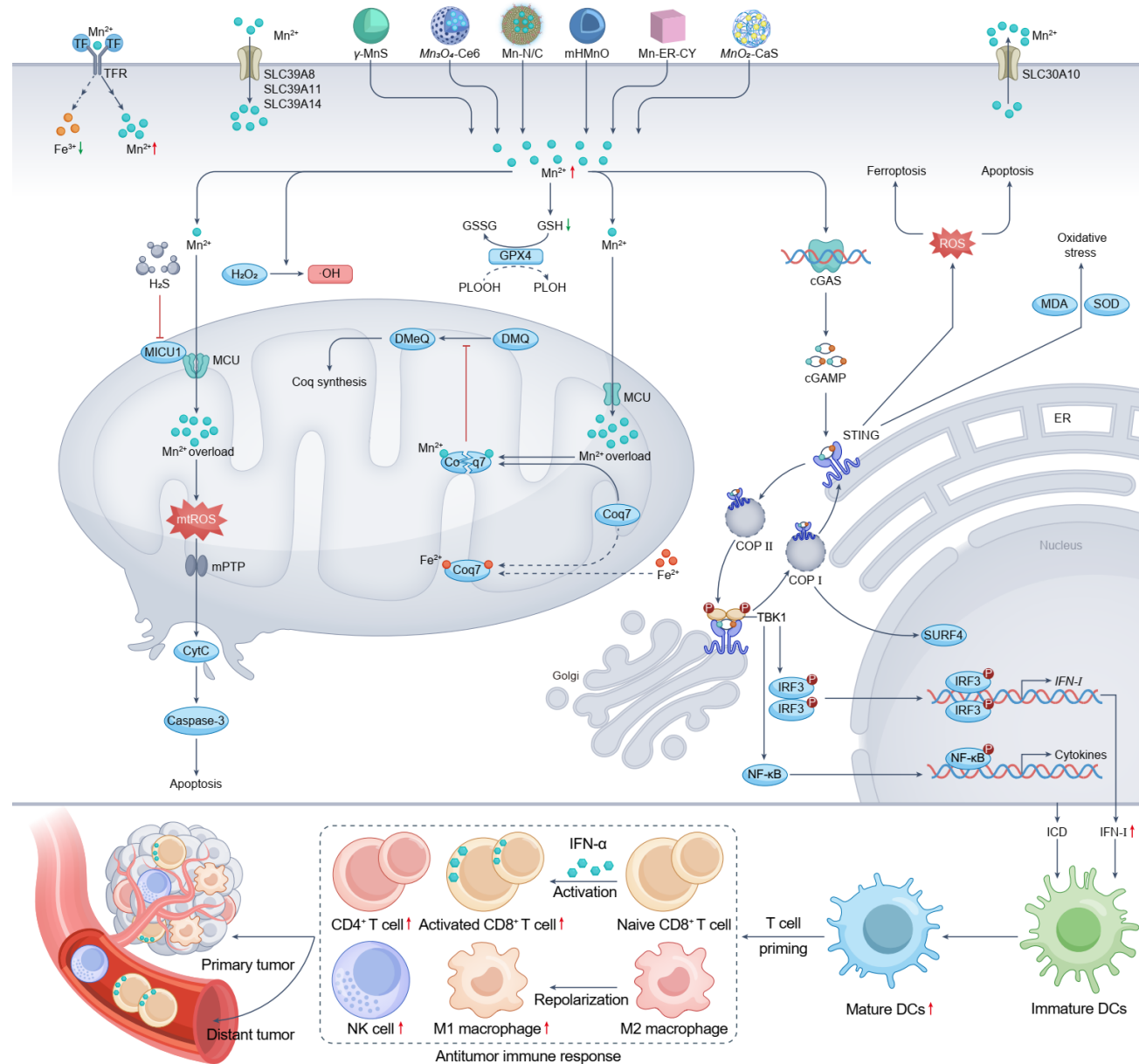


图9. 锰触发的细胞毒性与系统性免疫调节机制

5.新兴金属驱动致死模式

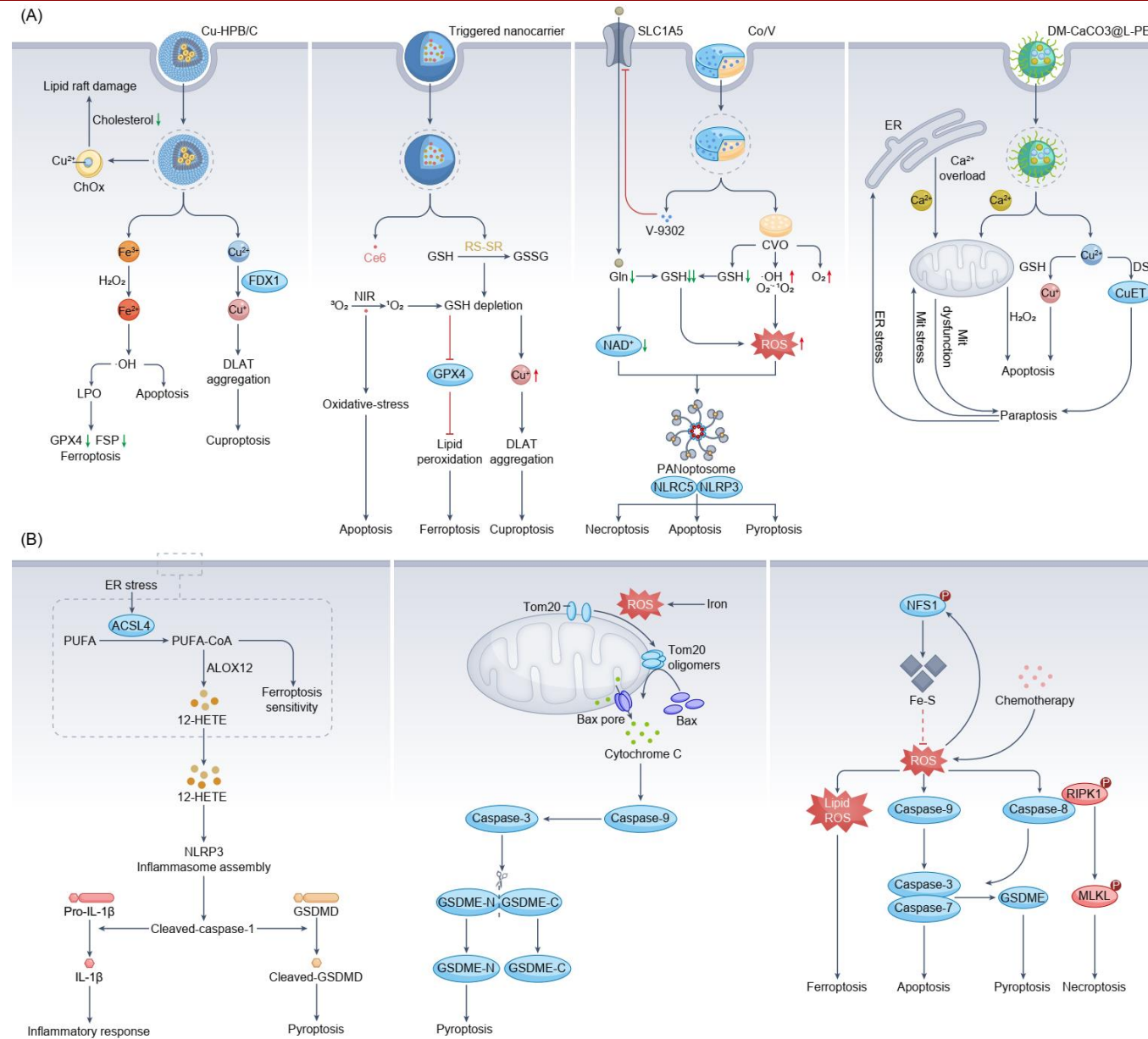


图10. 体内交叉串扰与金属依赖性泛凋亡(PANoptosis)

6.双向治疗策略与临床转化

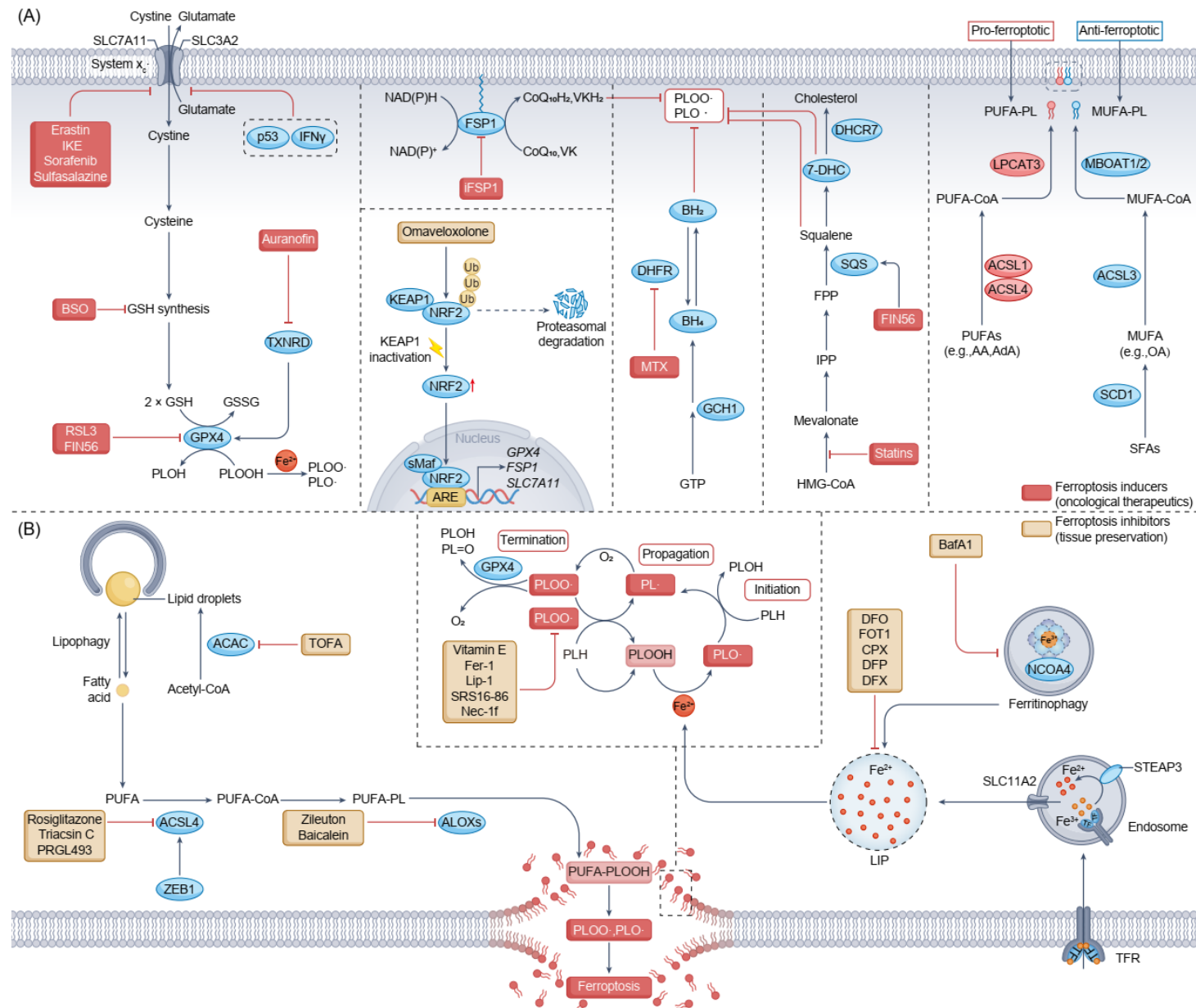


图11. 铁死亡在肿瘤学合成致死和组织保护中的治疗性调控



7. 生物响应性纳米医学与时空递送

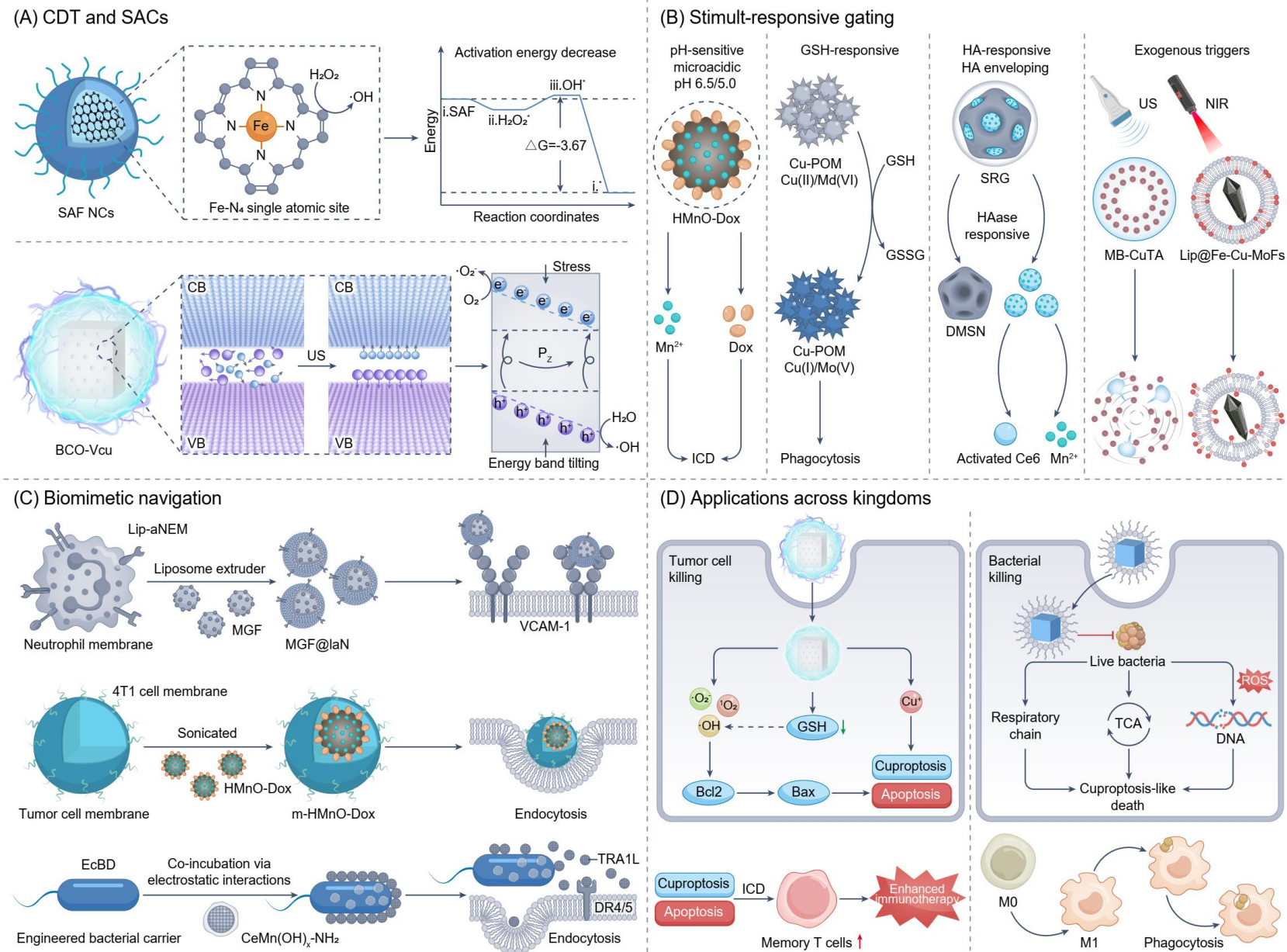


图12. 生物响应性纳米医学与时空递送



8.金属免疫治疗中的系统性免疫重塑

❑ 免疫原性细胞死亡(ICD)与无菌性炎症

金属促释DAMPs, 双向驱动局部抗肿瘤免疫与系统致病性无菌炎症。

❑ 锰驱动cGAS-STING激活

锰激活cGAS-STING增强肿瘤免疫, 但过载可致病理性神经;

❑ 协同免疫检查点阻断(ICB)与调节自身免疫

金属重塑微环境协同ICB, 旨在平衡抗肿瘤与系统性免疫耐受。



9.批判性分析与未来展望

❑ 系统毒性与靶向选择性

安全窗口窄：靶向保守机制易致正常器官严重脱靶毒性；

标志物驱动：必须依赖特异标志物精准筛选获益患者；

靶向递送：亟需纳米技术突破微环境屏障实现靶向。

❑ 药理、制造与诊断壁垒

成药性难题：小分子探针药代差，智能纳米药物面临量产瓶颈；

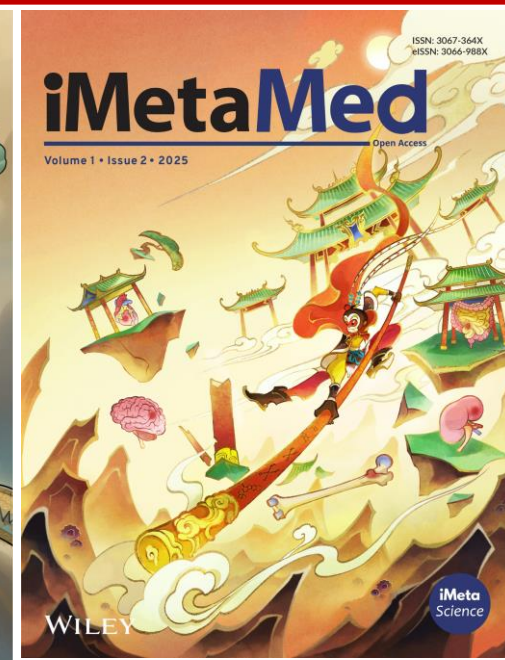
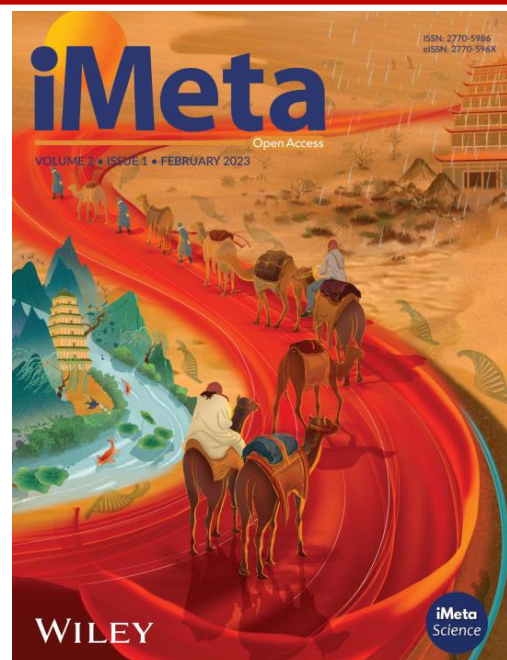
活体诊断缺失：极度缺乏经验证的无创体内特异性标志物；

体内外转化差异：体内复杂代谢极易诱发耐受，体外难重现。



10. 总结

金属依赖的调控性细胞死亡(RCD)揭示了从脂质过氧化到生物能量崩溃的复杂网络机制，为靶向肿瘤清除与脆弱组织保护提供了双向转化策略。基于此，本文创新性提出包括铁科学(Ferrology)、锌科学(Zincology)和铜科学(Cuprology)在内的跨学科理论框架，系统整合元素代谢生物学与程序性细胞死亡研究，旨在克服现有转化瓶颈，推动元素科学全面迈向精准医学时代。



iMeta (宏)期刊是由宏科学和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新影响因子(IF)33.2，位列全球第65，中国第5，**分区表生物学1区Top**，CNS级成果发表平台，外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

iMetaOmics (宏组学)，定位IF>15对标**NC/SA**的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

iMetaMed (宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



投稿: iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>
iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>
iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science
imetaomics@imeta.science



宣传片



iMeta



更新日期
2026/3/30