

# 程序性坏死在骨骼相关疾病中的研究进展

杨祖阁<sup>1</sup>, 王若欣<sup>2</sup>, 任昊喆<sup>3</sup>, 何峰<sup>1</sup>, 马原军<sup>1</sup>, 于世宾<sup>1</sup>

(1. 军事口腔医学国家重点实验室, 口腔疾病国家临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病国际联合研究中心, 第四军医大学口腔医院口腔解剖生理学教研室, 陕西 西安 710032; 2. 郑州大学口腔医学院, 河南 郑州 450001; 3. 西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061)

**【摘要】** 程序性坏死(necroptosis)是近年来发现的一种新型细胞死亡方式,主要由肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)启动,通过受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIP1)和受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)作用于混合系激酶区域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)传递细胞死亡信号。程序性坏死发生后,细胞膜破裂,大量损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)进入周围组织,可以引发周围组织的反应,进而破坏组织稳态。近年来,大量研究表明细胞程序性坏死参与了骨质疏松、骨坏死、骨肉瘤等多种骨骼相关疾病的发生发展,本文试对这一领域的研究做一综述。

**【关键词】** 程序性坏死; 骨质疏松; 骨肉瘤; 骨坏死; 骨髓

中图分类号: R68

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.07.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Research progress of necroptosis on bone related diseases** YANG Zu-ge, WANG Ruo-xin, REN Hao-zhe, HE Feng, MA Yuan-jun, and YU Shi-bin\*. \*State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi International Joint Research Center for Oral Diseases, Department of Oral Anatomy and Physiology and TMD, School of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

**ABSTRACT** As a new type of cell death, necroptosis is initiated by tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1), and then activated receptor-interacting protein kinase 1 (RIP1) and receptor-interacting protein kinase 3 (RIP3), following by the activation of mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) to deliver cell death signal. When necroptosis happens, damage associated molecular patterns (DAMPs) enter into extracellular area through the ruptured cytomembrane, followed by the disordered tissue homeostasis. In recent years, many researches showed that necroptosis play important roles in a few bone related diseases, such as osteoporosis, osteonecrosis, osteosarcoma, etc. Thus, we try to briefly review the researches in this field.

**KEYWORDS** Necroptosis; Osteoporosis; Osteosarcoma; Osteonecrosis; Bone marrow

细胞死亡是生命体中极为重要的事件,活细胞和死亡细胞之间的平衡关系是维持机体及组织稳态的重要因素,因此细胞的死亡机制一直是生物医学研究的核心热点之一。目前公认的主要细胞死亡类型包括“凋亡”“自噬”和“坏死”三种<sup>[1]</sup>。相对于凋亡和自噬而言,坏死的研究较少,传统认为坏死是一种被动的、急性的、不可调控的细胞死亡,主要包括程序性细胞坏死(Necroptosis)、焦亡(pyroptosis)和铁死亡(ferroptosis)等,其中 Necroptosis 是目前研究最多、最热的坏死途径<sup>[2-4]</sup>。Necroptosis 因其细胞死亡具

有坏死细胞的形态特征和与凋亡细胞相类似的信号机制,将其命名为程序性坏死(necroptosis)。Necroptosis 主要表现为细胞器肿胀、细胞膜完整性严重破坏、细胞及其内容物崩解进入周围组织。本文就细胞程序性坏死的调控机制及其与骨骼相关疾病的相关性作一综述。

## 1 程序性坏死概述

### 1.1 程序性坏死的启动

程序性坏死可由多种因素触发,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族的细胞因子(如 TNF $\alpha$ 、TRAIL 和 FasL 等)、激活的 toll 样受体(如 TLR3 和 TLR4 等)<sup>[2-3]</sup>、1 型干扰素<sup>[4]</sup>以及某些病原体<sup>[5-7]</sup>。这些死亡受体与受体激动剂结合后,根据情况诱导细胞向存活或死亡方向发展<sup>[8]</sup>。之前,死亡受体被认为只能诱导细胞凋亡。然而,最近的研究表明,当凋亡通路被阻断时,死亡受体可以与受体相互

基金项目:国家自然科学基金(编号:81970953);陕西省重点研发计划一般项目(编号:2019SF-102)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No. 81970953)

通讯作者:于世宾 E-mail: yushibin@fmmu.edu.cn

Corresponding author: YU Shi-bin E-mail: yushibin@fmmu.edu.cn

作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIP1) 一起启动程序性坏死<sup>[9]</sup>。在上述启动因素中, TNF $\alpha$ /TNFR 诱导的程序性坏死信号通路最受关注、也研究最为透彻。

### 1.2 程序性坏死在细胞内的执行

在 TNF $\alpha$  引发的程序性坏死中, RIP1 和 RIP3 会形成一种名为坏死体的蛋白复合物, 该复合物是通过这两种蛋白的 RIP 同型相互作用基序域结合形成的<sup>[10-11]</sup>。RIP1 被去泛素化酶去泛素化对坏死体的组装和激活至关重要<sup>[12-13]</sup>。该坏死复合物的形成会激活 RIP3, 激活的人 RIP3 (hRIP3) 在 Ser227 位点发生磷酸化, 随后进一步磷酸化 hMLKL 的 Thr357 和 Ser358 位点。MLKL 的磷酸化会引发 MLKL 的低聚化和膜定位, 最终导致细胞膜破裂<sup>[14-16]</sup>。因此, RIP3 是程序性坏死发生中的中心信号转导元件, 它接收上游信号, 并进一步通过磷酸化 MLKL 转导坏死信号, 可见 RIP3 决定了细胞走向程序性坏死的敏感性<sup>[17]</sup>, 而磷酸化的 MLKL 是程序性坏死的最终执行蛋白。

### 1.3 程序性坏死的意义与结果

尽管程序性坏死与凋亡存在共同的上游分子, 但是两者结果不同, 程序性坏死不引发核固缩, 染色质不会凝聚, 不伴有线粒体细胞色素 C 释放, 不产生核小体 DNA 片段, 其主要特征是线粒体功能障碍, 线粒体膜电位缺失, 细胞器及细胞肿胀破裂, 膜完整性被破坏, 细胞内含物漏出。部分细胞内含物将作为损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 进入周围组织, 引发周围组织的反应 (如炎症反应等)。DAMPs 是指机体自身细胞死亡所释放的内源性危险分子, 目前研究最多的 DAMPs 包括高迁移率组蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1), 热休克蛋白 (heat shock protein, HSP), IL-1 等, 这些分子可以对周围组织造成进一步破坏效应。此外细胞内容物还可以导致自噬溶酶体活化, 部分坏死细胞的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 浓度增加<sup>[18]</sup>。因此, 相比凋亡, 程序性坏死对组织稳态的破坏性更大。大量研究表明程序性坏死参与了感染性疾病、急性缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、胃肠道疾病、急性炎症性疾病、恶性肿瘤等多种疾病的发生发展, 因此深入研究调控程序性坏死的分子机制, 对寻找疾病治疗的新靶点具有重要意义<sup>[19]</sup>。

## 2 程序性坏死与骨骼相关疾病

### 2.1 程序性坏死与骨质疏松

骨质疏松是一种以骨量低下、骨小梁的超微结构退变破坏而引起骨的脆性增加、易于发生骨折

的全身性骨病<sup>[20]</sup>, 多发于绝经后女性和老年男性, 属常见病、多发病。2014 年 Feng 等<sup>[21]</sup>构建了糖皮质激素诱导的骨质疏松大鼠模型, 电镜下可见典型的胞膜肿胀、破裂、细胞器消失等坏死样表现; 而给予程序性坏死特异性抑制剂-1 (necrostatin-1, Nec-1) 可以在显著提高股骨骨量的同时, 上调碱性磷酸酶、骨钙素等成骨相关因子的表达, 而不对抗酒石酸酸性磷酸酶、胶原末端肽等破骨指标产生影响; 此外 Nec-1 可以显著下调程序性坏死关键蛋白 RIP1 的表达。2016 年 Cui 等<sup>[22-23]</sup>构建了卵巢切除致大鼠骨质疏松模型, 结果发现大鼠股骨中 RIP1、RIP3、MLKL 蛋白水平显著升高, 且可见大量 TUNEL 染色阳性但 Caspase3 染色阴性的坏死骨细胞, 给予 Nec-1 可以显著降低 RIP1、RIP3 的表达水平并抑制骨细胞的程序性坏死, 进而逆转骨丢失。上述骨质疏松后电镜形态学、程序性坏死相关因子表达及其阻断实验结果均提示细胞程序性坏死参与了骨质疏松的发生发展, 阻断程序性坏死可以促进骨量恢复, 逆转异常骨丢失, 调控细胞程序性坏死进程有望成为治疗骨质疏松的一种新治疗策略。

### 2.2 程序性坏死与骨坏死

骨坏死是一种主要累及股骨头的常见且难治性疾病。激素是最常见的非创伤性骨坏死的发病诱因。2016 年 Ichiseki 等<sup>[24]</sup>构建了类固醇诱导的兔骨坏死模型, 结果电镜下股骨头骨小梁中出现骨陷窝, 病理结果表明周围骨髓组织发生坏死, 且 Western blot 显示 RIP1 和 RIP3 的表达水平升高; 而 Nec-1 可明显下调 RIP1 和 RIP3 的表达及骨坏死率。2018 年 Ji 等<sup>[25]</sup>构建了骨水泥注射致兔骨坏死模型, 电镜下骨陷窝增多, 骨细胞程序性坏死比例上升, Western blot 和 ELISA 检测显示 RIP3 和 TNF $\alpha$  的表达水平上升; 且给予 Nec-1 可以显著下调骨坏死组的 RIP3 和 TNF $\alpha$  的表达水平。上述结果均表明程序性坏死是骨坏死中的常见细胞死亡模式, 阻断程序性坏死有望在一定程度上组织骨坏死的发生发展。

### 2.3 程序性坏死与骨肉瘤

骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 又称成骨肉瘤, 是骨骼系统最常见的原发性恶性肿瘤, 多发于青少年, 且好发于血运丰富的干骺端, 其血行转移发生率高且早, 病死率较高<sup>[26]</sup>。骨肉瘤在小儿骨恶性肿瘤中最多见, 约为小儿肿瘤的 5%。2013 年 Fu 等<sup>[27]</sup>通过体内、外研究发现传统中药紫草素可以通过上调骨肉瘤细胞中的 RIP1 和 RIP3 的表达水平, 诱发细胞程序性坏死, 从而显著降低骨肉瘤细胞的存活率, 达到缩小瘤体、延长骨肉瘤肺转移小鼠生存周期的效果; 而程序性坏死抑制剂 Nec-1 可以显著逆转该治疗效

应<sup>[28]</sup>。与之类似,2018 年 Li 等<sup>[29]</sup>利用氧化石墨烯复合 HER2 抗体治疗免疫缺陷小鼠骨肉瘤,结果发现随着瘤体的缩小,凋亡抑制蛋白 (cell inhibitors of apoptosis protein, cIAP) 和 caspase-8 水平显著降低, RIP1、RIPK3 和 MLKL 的水平显著升高。2015 年 Sun 等<sup>[30]</sup>在利用组蛋白介导的光动力治疗大鼠骨肉瘤过程中,随着瘤体缩小, RIP1 的表达水平显著增高;且该治疗引起的细胞死亡可以被程序性坏死抑制剂 Nec-1 所逆转,但细胞凋亡抑制剂 Z-VAD-FMK 无此作用。上述结果表明细胞程序性坏死可能是骨肉瘤治疗中细胞死亡的主要类型,通过各种措施加速骨肉瘤细胞的程序性坏死,有望快速治疗骨肉瘤,对骨肉瘤细胞程序性坏死的调控有望成为治疗骨肉瘤的一种新策略。

#### 2.4 程序性坏死与骨髓相关疾病

骨髓造血衰竭、多发性骨髓瘤和急性髓样白血病等骨髓相关疾病是近来研究的热点和难点。2014 年 Roderick 等<sup>[31]</sup>发现敲除小鼠造血系细胞中的 Ripk1 之后,小鼠的促炎因子、趋化因子表达增多,造血系细胞大量死亡,引发骨髓衰竭,而 Ripk3 的抑制剂可以部分抑制其骨髓衰竭。2018 年 Wagner 等<sup>[32]</sup>研究发现小鼠骨髓衰竭时透射电镜下可以发现大量骨髓细胞的程序性坏死,同时 RIP1、p-RIP1、MLKL 和 p-MLKL 的水平显著升高。2019 年 Song 等<sup>[33]</sup>发现在大鼠急性胰腺炎发生时大量胰腺细胞会出现程序性坏死,同时 RIPK1、RIPK3、MLKL 和 p-MLKL 的表达水平显著升高;经尾静脉注射骨髓间充质干细胞可以抑制胰腺炎症并促进胰腺再生,同时下调 RIPK1、RIPK3、MLKL 和 p-MLKL 的表达水平。同年 Rehorová 等<sup>[34]</sup>研究发现注射骨髓间充质干细胞可以显著降低大鼠脊髓中的 RIP1、MLKL 和 caspase 8 的表达水平。2015 年 Wada 等<sup>[35]</sup>研究发现高剂量(10~20  $\mu\text{M}$ )的紫草素所诱导骨髓瘤细胞死亡模式主要为程序性坏死,该效应可以被程序性坏死抑制剂 Nec-1 所逆转;而低剂量(2.5~5  $\mu\text{M}$ )的紫草素所诱导的骨髓瘤细胞死亡模式主要为凋亡。2017 年 Chen 等<sup>[36]</sup>将大鼠髓核细胞暴露于 1.0 MPa 压力之下,结果细胞表现出程序性坏死的典型形态,同时伴有 RIPK1、p-RIPK1、RIPK3、p-RIPK3 和 MLKL 的水平升高;而给予 RIPK3 抑制剂和 MLKL 抑制剂可以显著降低髓核细胞的死亡率。上述结果均表明细胞程序性坏死可能是骨髓衰竭、骨髓瘤治疗等进程中的主要细胞死亡类型,调控细胞程序性坏死有望成为治疗骨髓相关疾病的一种新策略。

#### 3 小结和展望

作为近几年的国际研究热点,细胞程序性坏死

的信号通路涉及一系列复杂的信号分子,目前的主流观点认为 RIP1、RIP3 是程序性坏死发生的关键分子,而磷酸化的 MLKL 是程序性坏死的最终执行蛋白,细胞膜破裂后所释放的 DAMPs 是程序性坏死的进一步破坏效应分子,可以引发进一步的细胞死亡和细胞外基质破坏,甚至形成恶性环路。细胞程序性坏死与骨质疏松、骨坏死、骨肉瘤以及骨髓相关疾病紧密相关,但是现在仍处于研究的初级阶段。对于骨骼相关疾病的细胞程序性坏死的诱导、调节以及抑制等方面的许多机制仍不明确。因此,深入研究骨骼相关疾病的细胞程序性坏死的调控机制有助于揭示骨骼相关疾病的发病机制,同时也为骨骼相关疾病的治疗提供潜在的作用靶点。

#### 参考文献

- [1] Charlier E, Relic B, Deroyer C, et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):E2146.
- [2] He S, Liang Y, Shao F, et al. Toll-like receptors activate programmed necrosis in macrophages through a receptor-interacting kinase-3-mediated pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(50):20054-20059.
- [3] Kaiser WJ, 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.
- [4] Robinson N, McComb S, Mulligan R, et al. Type I interferon induces necroptosis in macrophages during infection with *Salmonella enterica* serovar typhimurium[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(10):954-962.
- [5] Upton JW, Kaiser WJ, Mocarski ES. Virus inhibition of RIP3-dependent necrosis[J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 7(4):302-313.
- [6] Wang X, Li Y, Liu S, et al. Direct activation of RIP3/MLKL-dependent necrosis by herpes simplex virus 1 (HSV-1) protein ICP6 triggers host antiviral defense[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43):15438-15443.
- [7] Huang Z, Wu SQ, Liang Y, et al. RIP1/RIP3 binding to HSV-1 ICP6 initiates necroptosis to restrict virus propagation in mice[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(2):229-242.
- [8] Weber K, Roelandt R, Bruggeman I, et al. Nuclear RIPK3 and MLKL contribute to cytosolic necrosome formation and necroptosis[J]. *Commun Biol*, 2018, 1:6.
- [9] Posey KL, Coustry F, Veerisetty AC, et al. Chop (Ddit3) is essential for D469del-COMP retention and cell death in chondrocytes in an inducible transgenic mouse model of pseudoachondroplasia[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2):727-737.
- [10] Declercq W, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. RIP kinases at the crossroads of cell death and survival[J]. *Cell*, 2009, 138(2):229-232.
- [11] Sun X, Yin J, Starovasnik MA, et al. Identification of a novel homotypic interaction motif required for the phosphorylation of receptor-interacting protein (RIP) by RIP3[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(11):9505-9511.
- [12] Hitomi J, Christofferson DE, Ng A, et al. Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death

- pathway[J]. *Cell*,2008,135(7):1311-1323.
- [13] Moquin DM,McQuade T,Chan FK. CYLD deubiquitinates RIP1 in the TNF $\alpha$ -induced necrosome to facilitate kinase activation and programmed necrosis[J]. *PLoS One*,2013,8(10):e76841.
- [14] Sun L,Wang H,Wang Z,et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase[J]. *Cell*,2012,148(1-2):213-227.
- [15] Zhao J,Jitkaew S,Cai Z,et al. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2012,109(14):5322-5327.
- [16] 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.
- [17] Weerasinghe P,Hallock S,Liepins A. Bax, Bcl-2, and NF- $\kappa$ B expression in sanguinarine induced bimodal cell death[J]. *Exp Mol Pathol*,2001,71(1):89-98.
- [18] 易翼虎,李岱阳,左笑丛. 细胞程序性坏死及其在炎症中的作用[J]. *临床与病理杂志*,2016,36(11):1883-1888.  
YI YH,LI DY,ZUO XC. Programmed cell necrosis and its role in inflammation[J]. *Lin Chuang Yu Bing Li Za Zhi*,2016,36(11):1883-1888. Chinese.
- [19] 胡艳红,张凡,张楚竣,等. 程序性细胞死亡形式研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*,2018,20(12):85-89.  
HU YH,ZHANG F,ZHANG CJ,et al. Progress in the study of programmed cell death[J]. *Liao Ning Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*,2018,20(12):85-89. Chinese.
- [20] 万俊明,张建方,黄恺,等. 地黄饮子与阿仑膦酸钠治疗原发性骨质疏松症的病例对照研究[J]. *中国骨伤*,2019,32(6):535-538.  
WAN JM,ZHANG JF,HUANG K,et al. Comparison of the clinical effects between Dihuang Decoction (地黄饮子)and alendronate sodium in the treatment of primary osteoporosis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*,2019,32(6):535-538. Chinese with abstract in English.
- [21] Feng M,Zhang R,Gong F,et al. Protective effects of necrostatin-1 on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2014,144 Pt B:455-462.
- [22] Cui H,Zhu Y,Yang Q,et al. Necrostatin-1 treatment inhibits osteocyte necroptosis and trabecular deterioration in ovariectomized rats[J]. *Sci Rep*,2016,6:33803.
- [23] Cui H,Zhu Y,Jiang D. The RIP1-RIP3 complex mediates osteocyte necroptosis after ovariectomy in rats[J]. *PLoS One*,2016,11(3):e0150805.
- [24] Ichiseki T,Ueda S,Ueda Y,et al. Involvement of necroptosis,a newly recognized cell death type,in steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model[J]. *Int J Med Sci*,2017,14(2):110-114.
- [25] Ji X,Xu F,Dong G,et al. Loading necrostatin-1 composite bone cement inhibits necroptosis of bone tissue in rabbit[J]. *Regen Biomater*,2019,6(2):113-119.
- [26] 尹振春,刘丙根,庞清江. 局限性 Enneking II 期骨肉瘤患者保肢与截肢治疗疗效的 Meta 分析[J]. *中国骨伤*,2016,29(12):1140-1145.  
YIN ZC,LIU BG,PANG QJ. Meta-analysis on limb salvage and amputation for patients with local Enneking II osteosarcoma[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*,2016,29(12):1140-1145. Chinese with abstract in English.
- [27] Fu Z,Deng B,Liao Y,et al. The anti-tumor effect of shikonin on osteosarcoma by inducing RIP1 and RIP3 dependent necroptosis[J]. *BMC Cancer*,2013,13:580.
- [28] Li S,Zhang T,Xu W,et al. Sarcoma-targeting peptide-decorated polypeptide nanogel intracellularly delivers shikonin for upregulated osteosarcoma necroptosis and diminished pulmonary metastasis[J]. *Theranostics*,2018,8(5):1361-1375.
- [29] Li L,Luo C,Song Z,et al. Association of anti-HER2 antibody with graphene oxide for curative treatment of osteosarcoma[J]. *Nanomedicine*,2018,14(2):581-593.
- [30] Sun M,Zhou C,Zeng H,et al. Hiporfin-mediated photodynamic therapy in preclinical treatment of osteosarcoma[J]. *Photochem Photobiol*,2015,91(3):533-544.
- [31] Roderick JE,Hernance N,Zelic M,et al. Hematopoietic RIPK1 deficiency results in bone marrow failure caused by apoptosis and RIPK3-mediated necroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2014,111(40):14436-14441.
- [32] Wagner PN,Shi Q,Salisbury-Ruf CT,et al. Increased Ripk1-mediated bone marrow necroptosis leads to myelodysplasia and bone marrow failure in mice[J]. *Blood*,2019,133(2):107-120.
- [33] Song G,Ma Z,Liu D,et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by inhibiting necroptosis in rats[J]. *Mol Cell Biochem*,2019,459(1-2):7-19.
- [34] Rehorová M,Vargová I,Forostyak SV,et al. A combination of intrathecal and intramuscular application of human mesenchymal stem cells partly reduces the activation of necroptosis in the spinal cord of SOD1(G93A) rats[J]. *Stem Cells Transl Med*,2019,8(6):535-547.
- [35] Wada N,Kawano Y,Fujiwara S,et al. Shikonin, dually functions as a proteasome inhibitor and a necroptosis inducer in multiple myeloma cells[J]. *Int J Oncol*,2015,46(3):963-972.
- [36] Chen S,Lv X,Hu B,et al. RIPK1/RIPK3/MLKL - mediated necroptosis contributes to compression-induced rat nucleus pulposus cells death[J]. *Apoptosis*,2017,22(5):626-638.

(收稿日期:2020-04-16 本文编辑:王玉蔓)