

本文引用: 郝月, 先思羽, 应莉琴, 等. 缺血性脑卒中患者双硫死亡相关基因的差异表达及其与免疫调节的关联研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(4): 334-341. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.04.008.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-04-0334-08

缺血性脑卒中患者双硫死亡相关基因的差异表达及其与免疫调节的关联研究

郝月¹, 先思羽², 应莉琴², 刘昊²

1. 宁波大学附属人民医院 宁波大学医学部, 2. 宁波大学医学部基础医学院, 浙江省宁波市 315000

[摘要] [目的] 缺血性脑卒中(IS)是由于脑血管局部急性缺血诱发的脑组织损伤与神经元凋亡,其发病机制复杂,涉及细胞焦亡、铁死亡和双硫死亡等多种细胞死亡方式。双硫死亡是一种新近发现的死亡形式,有助于从新的视角探究各种疾病的病理机制。本研究旨在发现与验证缺血患者血液样本中双硫死亡相关基因的差异表达及其与免疫调节的关联。[方法] 通过网络大数据获得临床患者的相关数据集(GSE16561和GSE37587),基于该数据集对双硫死亡相关基因进行差异分析和基因富集分析。随后对免疫细胞浸润进行分析,以研究IS背景下免疫细胞的失调。最后通过ROC曲线、列线图、校准曲线和决策曲线等验证关键基因的准确性和构建疾病预测模型以预测脑卒中患病的风险。[结果] 基于GSE16561、GSE37587数据集确定了9个双硫死亡相关基因的显著差异表达。外部数据集GSE58294验证显示,在69例IS患者和23例正常对照者血液样本中,LRPPRC、MYH9、NDUFA11、PRDX1和RPN1这5个差异表达基因的趋势一致。免疫浸润分析发现,TLN1、MYH9、PRDX1、LRPPRC、NDUFA11等差异基因与IS患者CD8⁺T细胞、活化NK细胞、巨噬细胞、中性粒细胞有强相关性。功能富集分析显示,局灶性黏附、血小板聚集与活化等途径在IS疾病的发生发展中有重要作用。线图模型风险预测表明,这些差异基因准确性良好,双硫死亡相关基因优化的ROC曲线AUC值可达0.844。外部数据集GSE58294验证发现,双硫死亡相关基因优化的ROC曲线AUC值可达0.989,对IS的患病风险有良好的临床指导意义。[结论] 本研究通过数据集证实了IS患者中存在5个双硫死亡相关基因,其中MYH9上调,LRPPRC、NDUFA11、PRDX1和RPN1下调,这些基因的变化可能从免疫炎症、出血风险等方面影响IS疾病进展及预后。

[关键词] 缺血性脑卒中; 双硫死亡相关基因; 免疫细胞浸润; 风险模型构建; ROC曲线优化

[中图分类号] R5;R741

[文献标识码] A

Study on the differential expression of disulfide death-related genes and their association with immune regulation in patients with ischemic stroke

HAO Yue¹, XIAN Siyu², YING Liqin², LIU Hao²

1. Affiliated People's Hospital of Ningbo University & School of Medicine, Ningbo University, 2. School of Basic Medicine, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315000, China

[ABSTRACT] **Aim** Ischemic stroke (IS) is caused by acute ischemia of cerebral blood vessels, leading to brain tissue damage and neuronal apoptosis. The pathogenesis is complex, involving multiple cell death modes such as pyroptosis, ferroptosis and disulfide death. Disulfide death is a newly discovered form of death that helps to explore the pathological mechanisms of various diseases from a new perspective. The aim of this study is to discover and validate the differential expression of disulfide death-related genes in blood samples of ischemic patients and their association with immune regulation. **Methods** The relevant datasets of clinical patients (GSE16561 and GSE37587) were obtained through online big data. Differentially expressed genes related to disulfide death were identified, and gene enrichment analysis was con-

[收稿日期] 2024-08-05

[修回日期] 2025-01-24

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(82101392)

[作者简介] 郝月, 硕士, 主要研究方向为心血管疾病相关药理学研究, E-mail: 1935243157@qq.com. 先思羽, 共同第一作者, 硕士, 主要研究方向为GLP-1受体激动剂改善视网膜缺血损伤的药理机制研究, E-mail: 19982576623@qq.com. 通信作者刘昊, 副教授, 特聘研究员, 博士研究生导师, 主要研究方向为急性脑卒中和神经性疼痛等疾病的病理机制及小分子靶向药物研发, E-mail: liuhao@nbu.edu.cn.

ducted to further explore the potential mechanisms. Subsequently, immune cell infiltration was analyzed to investigate the dysregulation of immune cells in the context of IS. Finally, the accuracy of key genes was verified through ROC curves, column charts, calibration curves, and decision curves, and a disease prediction model was constructed to predict the risk of stroke.

Results Based on this dataset, significant differential expression of 9 genes related to disulfide death was identified. Independent external validation was conducted using the microarray dataset GSE58294. Single item comparisons were performed on these differentially expressed genes in blood samples from 69 IS patients and 23 normal individuals. The results showed that the trends of LRPPRC, MYH9, NDUFA11, PRDX1 and RPN1, the 5 differentially expressed genes, were consistent. Immune infiltration analysis found that differentially expressed genes such as TLN1, MYH9, PRDX1, LRPPRC, NDUFA11 were also strongly correlated with CD8⁺T cells, activated NK cells, macrophages, and neutrophils in IS patients. Functional enrichment analysis emphasized the important role of pathways such as focal adhesion, platelet aggregation, and activation in the occurrence and development of diseases. By using a column chart model for risk prediction, it was shown that the accuracy of these differentially expressed genes was good, and the ROC curve AUC value of the optimized combination of disulfide death-related genes could reach 0.844. Further validation through an external dataset (GSE58294) revealed that the ROC curve AUC value optimized for disulfide death-related genes reached 0.989, which had good clinical guidance significance for the risk of IS.

Conclusions This study confirmed the existence of 5 disulfide death-related genes in IS patients through a dataset, including upregulation of MYH9 and downregulation of LRPPRC, NDUFA11, PRDX1 and RPN1. These gene alterations are suggested to influence IS disease progression and prognosis through immune inflammation and bleeding risk.

[**KEY WORDS**] ischemic stroke; disulfide death-related genes; immune cell infiltration; risk model construction; ROC curve optimization

流行病学报告指出,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)的致死致残率较高,在全球范围造成沉重的社会经济负担^[1]。在我国,IS的患病率特别高,而且由于治疗时间窗短,得到溶栓有效救治的患者比例依然有限^[2]。IS是由于脑血管局部急性缺血诱发的脑组织损伤与神经元凋亡,其发病机制复杂,涉及细胞焦亡、铁死亡和双硫死亡等多种细胞死亡方式^[3-4]。双硫死亡是一种新发现的死亡形式,能从更多维度探究各种疾病的病理机制。双硫死亡是指在葡萄糖饥饿状态下,细胞内出现胱氨酸等二硫化物的异常积累,引起二硫化物应激反应,使肌动蛋白细胞骨架中二硫键的含量增加,从而导致细胞死亡,其主要发生在高度自由氧化的生物体内,如缺氧导致的自由基过量、生物氧化酶系统失衡等情况下。针对特定细胞死亡途径的抑制剂已被用于治疗各种疾病,包括神经退行性疾病^[5]。细胞骨架中二硫键诱导细胞死亡这种新型细胞凋亡机制的发现,将为这种细胞死亡的治疗干预提供新的潜在靶点^[6]。

突触功能及其可塑性与IS的发病机制之间有着密切的联系^[7]。越来越多的证据表明,肌动蛋白细胞骨架对突触功能和可塑性至关重要^[8]。肌动蛋白细胞骨架动力学失调与IS的发生发展有关^[9]。二硫键积累是双硫死亡的机制,也可导致肌动蛋白细胞骨架损伤。这提示了双硫死亡与IS之间的潜在联系,尽管这种联系的具体过程需要进一步分析和探索。鉴于双硫死亡的研究尚处于起步阶段,且目前主要的研究集中在肿瘤疾病方面,非肿瘤疾

病方面的研究甚少,尤其是IS与双硫死亡之间的联系尚不清楚。因此,本研究将基于机器学习与生物信息学的方法探究双硫死亡基因与IS的关系。

1 资料和方法

1.1 大数据来源

基于NCBI大数据的GEO,以“Ischemic stroke”为关键词检索查找与IS相关的数据集,获得数据集GSE16561和GSE37587,共包含107例IS患者和24例正常对照者外周血的数据信息。并用微阵列数据集GSE58294进行独立的外部验证,包括来自69例IS患者和23例正常对照者外周血的数据。

1.2 差异表达分析

从文献检索中收集16个双硫死亡相关基因(disulfide death-related genes, DRG)^[10]。使用R软件中的limma包对DRG进行差异分析并生成DRG相关的热图和相关性图, $P < 0.05$ 的差异基因被认为是显著的。

1.3 功能富集分析

为了进一步了解DRG在IS中的生物学功能和意义,进一步进行GO和KEGG分析(以 $P < 0.05$ 为筛选的基本标准)。

1.4 免疫细胞浸润分析

利用CIBERSORT算法来确定22种从外周转移并浸润脑组织病灶的免疫细胞类型在每个组织中的相对

比例。每个样本的免疫学分数都是用 ESTIMATE 算法计算。此外,特征基因与浸润免疫细胞数量的关联通过 Spearman 等级相关分析来确定。ggplot2 软件包的图表方法被用来显示所产生的相关关系。

1.5 风险预测模型的构建及验证

根据选定的关键 DRG,使用列线图模型预测 IS 患病率。完成决策曲线分析,并基于列线图模型的校准曲线分析。针对 DRG 的诊断价值评估,采用“pROC”包绘制 ROC 曲线(对每个关键基因单独分析时采用逻辑回归模型;对多个基因组合的分析时采用 LASSO 回归模型),并通过曲线下面积(area under the curve, AUC)来判断预测模型的准确性。AUC 值越大,说明预测模型的准确性越高。

1.6 统计学分析

本研究的数据统计是基于 GraphPad Prism 软件(8.0.2 版),采用 R 软件(4.1.1 版)绘图。正态分布变量采用 Students *t* 检验,非正态分布变量采用 Wilcoxon 秩和检验。相关性分析采用 Spearman 相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 双硫死亡相关差异基因

将 GSE16561 和 GSE37587 数据集合并,完成批量数据校正,并将数据表达矩阵与 DRG 合并得到 DRG 的表达矩阵。共获得 9 个差异表达基因,结果见图 1 箱线图和热图。IS 组上调基因为 FLNA、TLN1、MYH9 和 ACTB,下调基因为 PRDX1、FLNB、RPN1、LRPPRC 和 NDUFA11。在 69 例 IS 患者和 23 例正常对照者血液样本中分别对这些差异基因进行单项对比,结果显示 LRPPRC、MYH9、NDUFA11、PRDX1 和 RPN1 这 5 个差异表达基因的趋势一致,表明大数据集的数据可信度较高(图 1)。相关性分析显示,MYH9 和 PRDX1 边线均为 5,且两者呈负相关($r = -0.309, P = 0.001$);PRDX1 与 RPN1、NDUFA11 和 LRPPRC 呈正相关($r = 0.250, P = 0.009$; $r = 0.406, P = 0.000$; $r = 0.244, P = 0.011$),MYH9 与 NDUFA11 呈负相关($r = -0.303, P = 0.001$),证明这 3 个基因存在密切关联(图 2)。

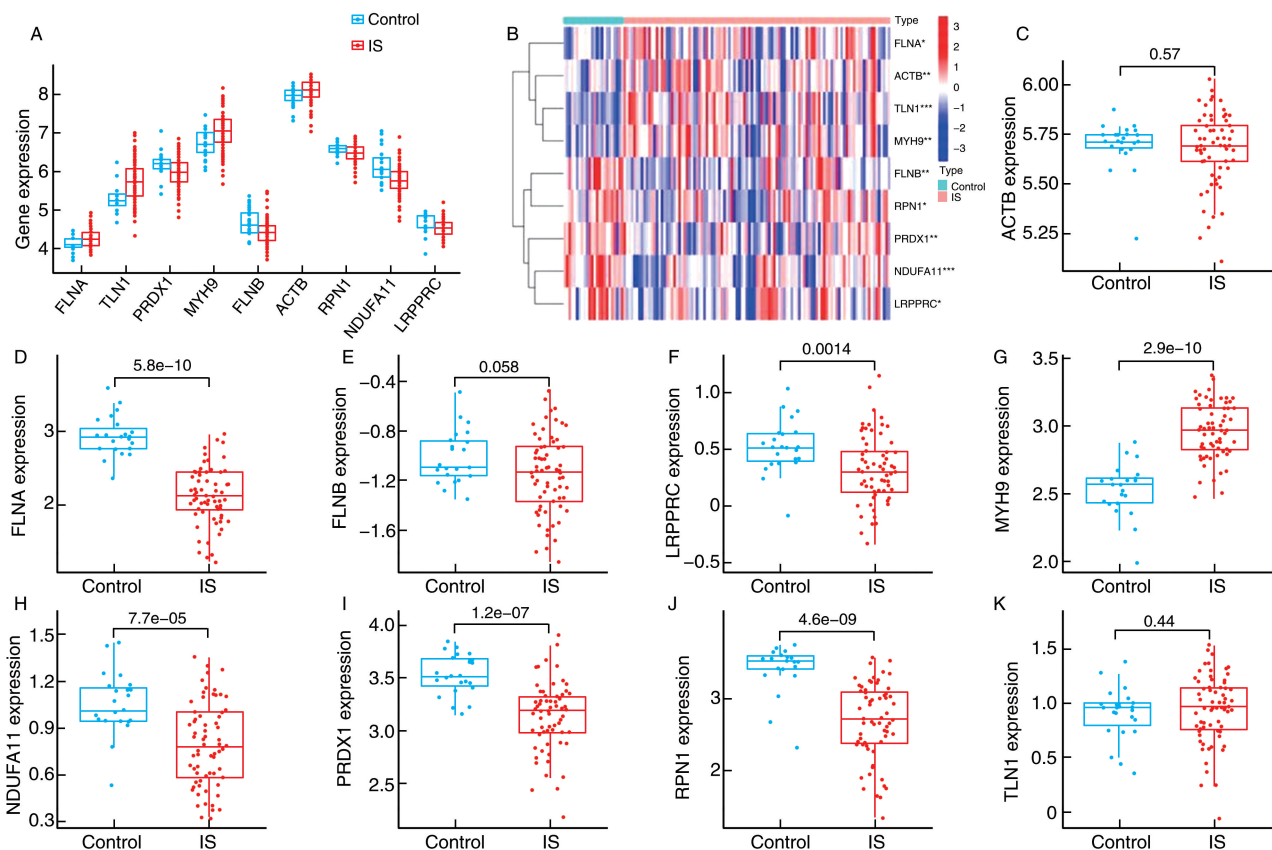


图 1. DRG 差异分析及大数据集验证

A 为箱线图,横坐标为与双硫死亡相关的基因,纵坐标为基因的表达;B 为热图,横坐标为样本,纵坐标为基因。红色为高表达基因,蓝色为低表达基因;C-K 为 GSE58294 数据集中 DRG 表达的单项对比。* 为 $P < 0.05$,** 为 $P < 0.01$,*** 为 $P < 0.001$,与正常对照组比较。

Figure 1. DRG difference analysis and big dataset validation

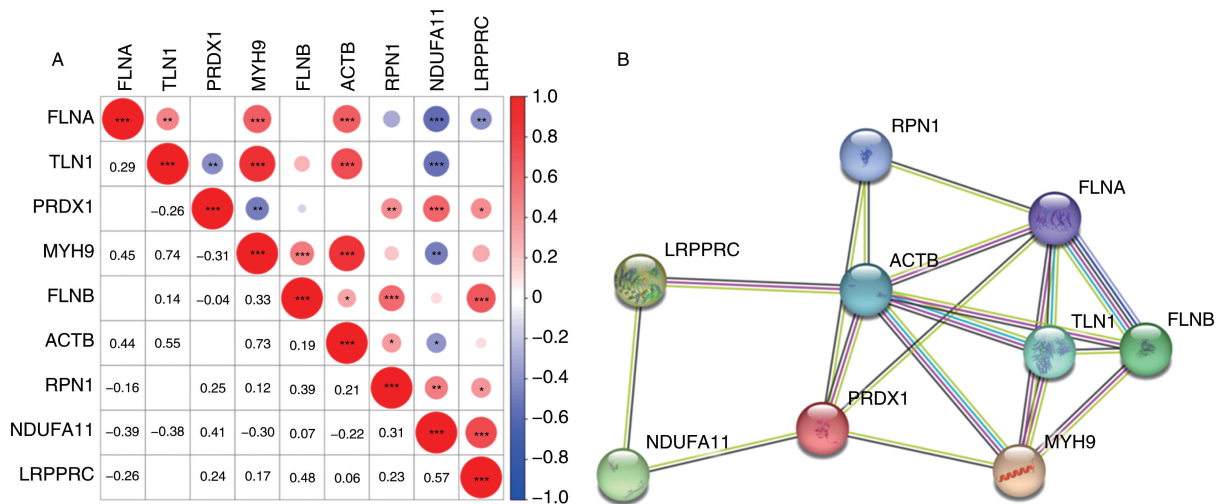


图 2. DRG 的相关性分析

A 为矩阵图,横线和竖线是 DRG,红色表示正相关,蓝色表示负相关;B 为蛋白质相互作用网络。
* 为 $P < 0.05$, ** 为 $P < 0.01$, *** 为 $P < 0.001$,与正常对照组比较。

Figure 2. Correlation analysis of DRG

2.2 双硫死亡相关基因的富集分析

GO 分析显示,DRG 与血小板聚集、局灶性黏附、钙黏蛋白结合、同型细胞间黏附、细胞基质连接、肌动蛋白丝结合、血小板活化、黏附蛋白连接、肌动蛋白结合等生物学功能有关(图 3)。KEGG 分析显示,局灶性黏附、血小板活化、紧密连接、运动蛋白、致病性大肠杆菌感染、癌症蛋白聚糖、Rap1 信号通路、肌动蛋白细胞骨架调节、产热作用、志贺菌病、MAPK 信号通路被明显富集(图 4)。以上结果表明,DRG 可能通过局灶性黏附、血小板活化、紧密连接、运动蛋白等的调节在 IS 的发生发展中发挥不可忽视的作用。

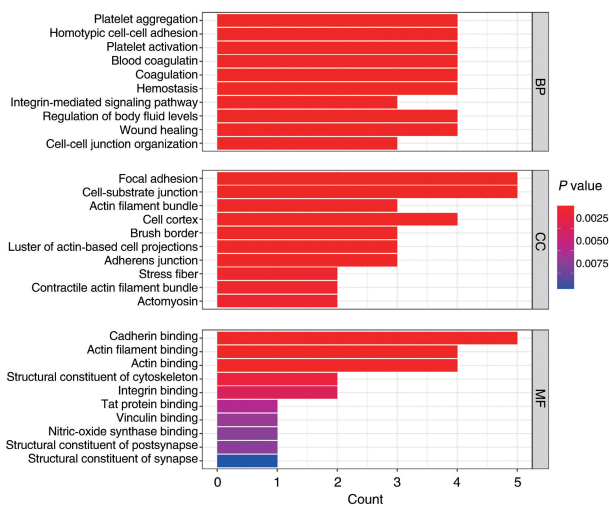


图 3. GO 富集分析图

Figure 3. GO enrichment analysis

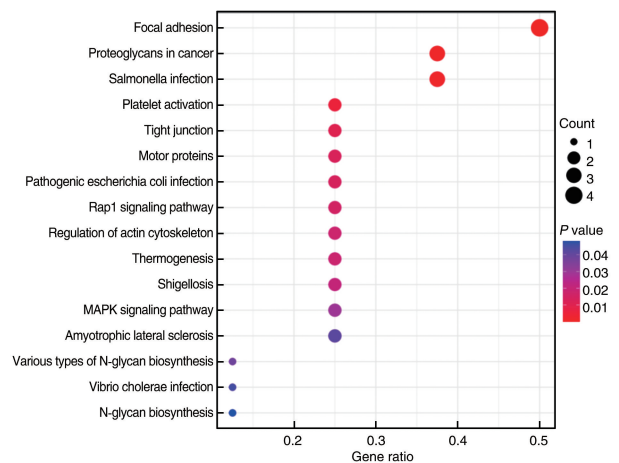


图 4. KEGG 富集分析图

Figure 4. KEGG enrichment analysis

2.3 免疫细胞浸润分析

IS 样本中单核细胞、巨噬细胞 M0 和中性粒细胞的比例高于正常对照样本,CD8⁺ T 细胞、调节性 T 细胞和活化 NK 细胞的比例低于正常对照样本。TLN1、MYH9 与 CD8⁺ T 细胞和活化 NK 细胞呈负相关,PRDX1、NDUFA11、LRPPRC 与中性粒细胞呈负相关,而 TLN1、MYH9 与巨噬细胞、中性粒细胞呈正相关。这些证据表明,IS 患者免疫微环境的变化可能与 TLN1、MYH9、PRDX1、LRPPRC、NDUFA11 密切相关。

通过大数据集的验证,在 69 例 IS 患者和 23 例正常对照者血液样本中对这些初筛的差异化免疫细胞进行单项对比。结果显示,CD8⁺ T 细胞、调节

性 T 细胞、活化 NK 细胞、巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞这 6 种免疫细胞存在显著性差异,趋势与

大数据集结果一致(图 5)。

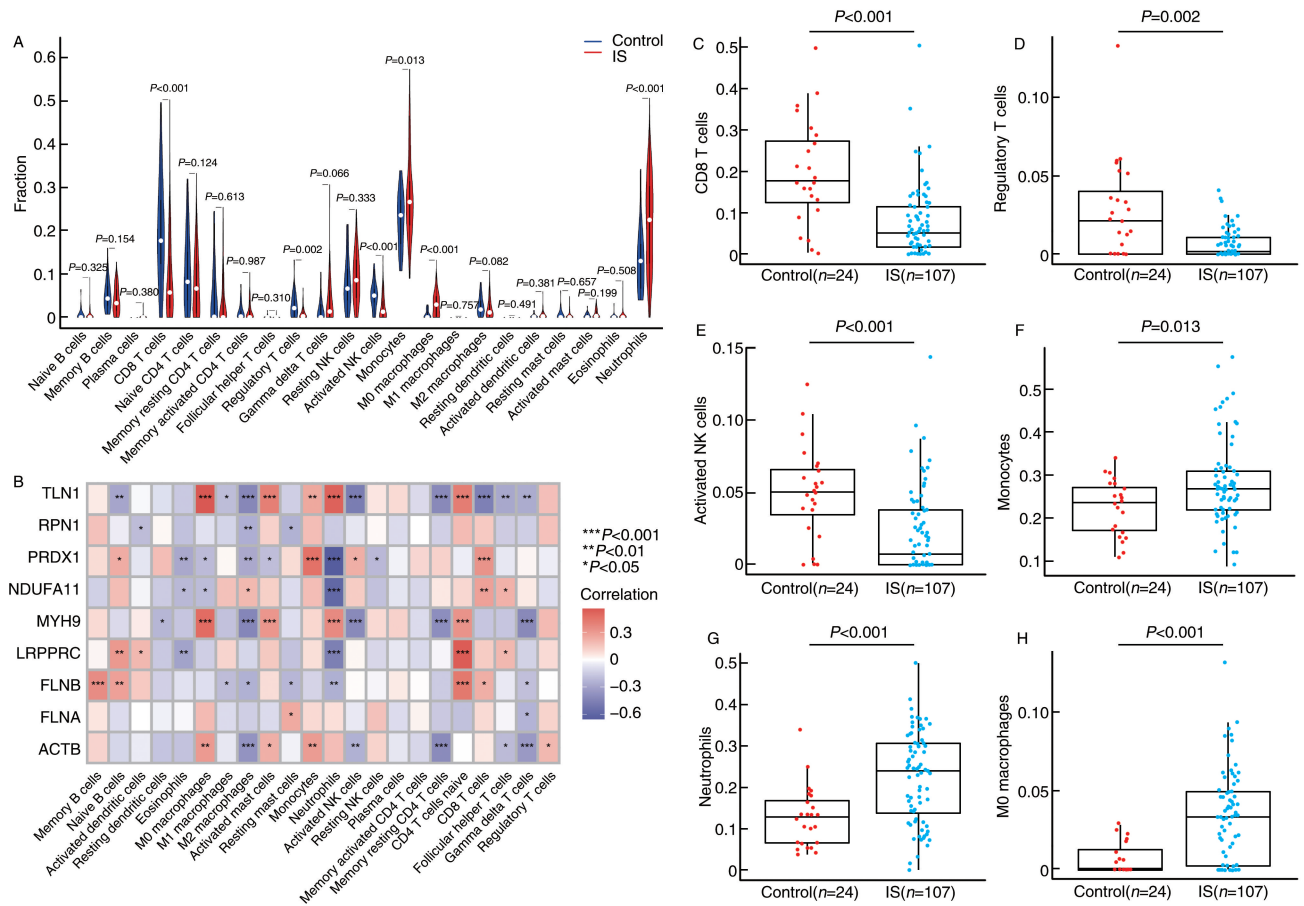


图 5. IS 患者与正常对照者 22 种免疫细胞亚型比例比较及 DRG 与免疫细胞的相关性分析

A 为 IS 患者与正常对照者 22 种免疫细胞亚型比例比较,横坐标代表免疫细胞亚型的名称,纵坐标代表免疫细胞亚型的相对比例;

B 为 DRG 与免疫细胞的相关性分析;C-H 为数据集验证差异化免疫细胞的单项对比研究,横坐标代表免疫细胞亚型的名称,

纵坐标代表 DRG,红色表示正相关,蓝色表示负相关,颜色越深表示相关性越强。

Figure 5. Comparison of the proportion of 22 immune cell subtypes between IS patients and normal individuals, and correlation analysis between DRG and immune cells

2.4 风险预测模型构建

基于 DRG 绘制列线图模型,以预测 IS 患病率。决策曲线分析中的单一预测风险分数优于随机模型的预测。这些结果表明,基于线图模型的决策可能对 IS 患者有益。校准曲线显示,线图模型的预测结果与理想模型的预测结果几乎一致。上述证据表明,对于区分 IS 患者和正常对照样本方面,关键 DRG 具有较高的准确性和特异性。为了阐明关键 DRG 在区分 IS 样本和正常对照样本的潜在诊断价值,绘制关键 DRG 的 ROC 曲线。在对 9 个 DRG 进行单独分析时,FLNA 的 AUC 值为 0.657,TLN1 的 AUC 值为 0.773,PRDX1 的 AUC 值为 0.701,MYH9 的 AUC 值为 0.714,ACTB 的 AUC 值为 0.680,FLNB

的 AUC 值为 0.694,RPN1 的 AUC 值为 0.664,NDUFA11 的 AUC 值为 0.747,LRPPRC 的 AUC 值为 0.646。9 个 DRG 优化组合的 ROC 曲线 AUC 值可达 0.844。通过外部数据集 GSE58294 进一步验证预测,结果显示,9 个 DRG 优化的 ROC 曲线 AUC 值为 0.989(图 6)。以上结果表明,列线图模型具有较好的诊断价值,推断这些基因能准确区分 IS 组和正常对照组。

3 讨论

作为世界范围内最常见的神经退行性疾病之一,IS 得到了广泛的研究,并取得了一定的进展^[11]。

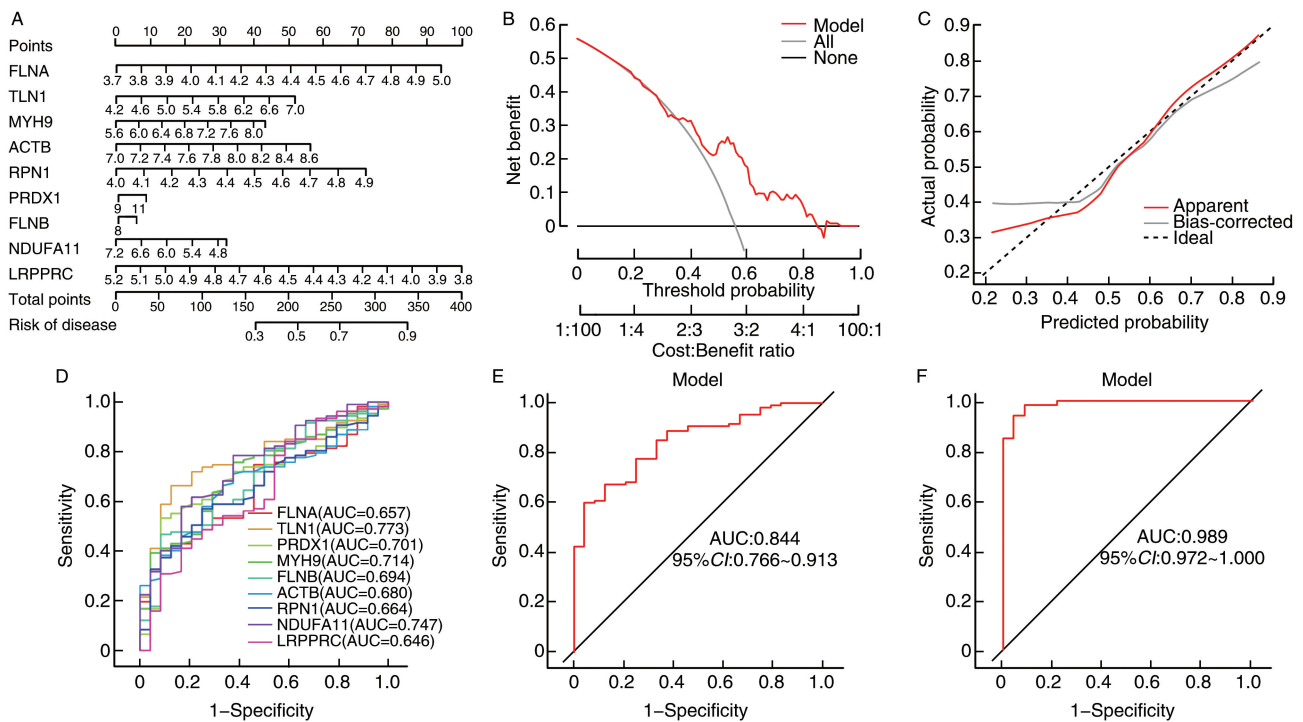


图 6. DRG 相关疾病的风险分析、决策曲线分析及 ROC 曲线的优化与验证

A 为 DRG 相关疾病的风险分析, B 为基于随机模型的决策曲线分析, C 为基于线图模型的校准曲线分析, D 为绘制关键 DRG 的 ROC 曲线, E 为 9 个 DRG 进行组合优化的 ROC 曲线, F 为 GSE58294 数据集中 9 个 DRG 进行优化的 ROC 曲线。

Figure 6. Risk analysis of DRG-related diseases, decision curve analysis, and optimization and validation of ROC curves

然而,由于缺乏足够的神经生物学标志物,目前的治疗效果仍不理想。因此,确定更有效的诊断标志物来指导 IS 的个体化治疗至关重要。双硫死亡是最近发现的一种新的细胞死亡模式,主要是由二硫键的积累引起的,导致细胞骨架崩溃和随后的细胞死亡,与肿瘤等疾病进展密切相关^[12]。最新研究指出,双硫死亡是由于葡萄糖缺乏,使 SLC7A11 介导的胱氨酸摄取异常,引起二硫键异常积累并诱发细胞死亡^[10]。SLC7A11 不仅是双硫死亡的重要因素,在铁死亡中同样扮演重要角色^[13]。它不仅参与胱氨酸的胞外摄取,还促进谷氨酸释放和谷胱甘肽合成,从而减少氧自由基诱导的氧化应激和铁死亡。尽管铁死亡在脑卒中中发挥重要作用^[14],然而双硫死亡在 IS 等疾病中的具体调节机制还有待进一步研究。本研究试图阐明 DRG 在 IS 中的作用,将双硫死亡与 IS 的发病机制联系起来,并通过生物信息学分析发现潜在的关键基因,探索相关的分子机制。

本研究使用 GEO 数据库分析了 IS 患者和正常对照者外周血中 DRG 的表达。筛选出 9 个 DRG,分别为 FLNA、TLN1、PRDX1、MYH9、FLNB、ACTB、RPN1、NDUFA11 和 LRPPRC。其中 FLNA 作为一种肌动蛋白交联蛋白,而 TLN1 作为黏着斑的组成部

分,在细胞骨架的黏附、增殖、存活、迁移以及分化等多个方面发挥着重要作用。这些过程也与斑块的形成和稳定性有关,可能增加 IS 的风险。PRDX1 属于过氧化物氧化还原酶蛋白家族成员,通过 PTEN/Akt 信号通路激活自噬,以保护螺旋神经节免受顺铂诱导的神经元损伤^[15]。MYH9 是非肌肉肌球蛋白重链 IIA,靶向 MYH9 能有效抑制 GSK3 β 泛素化和肿瘤细胞增殖^[16]。ACTB 是一种参与维持细胞结构和活性的细胞骨架蛋白,可诱导血管肥大和高血压^[17-18]。肌动蛋白细胞骨架在神经元发育和活动中起着至关重要的作用^[19]。已有研究证实,下调 ACTB 表达在 IS 的防治中具有重要意义^[20]。脱硫相关蛋白 RPN1 是非 ATP 酶亚基 1,通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进乳腺癌细胞增殖和侵袭^[21]。NDUFA11 是线粒体超复合物围绕单体复合物 I 亚基,维持复合物 I 及其超复合物对线粒体结构、功能至关重要。而 LRPPRC 作为一种 RNA 结合蛋白,抑制自噬并促进动脉粥样硬化中泡沫细胞的形成^[22]。分析显示,枢纽基因之间存在明显的协同或拮抗效应。在 IS 的发展过程中,众多 DRG 的作用尚未得到充分阐释。进一步的实验是必需的,以验证关键基因在 IS 中的具体功能。

此外,GO 分析显示,这些 DRG 与血小板聚集和血小板活化有关。血小板聚集已被确定为急性 IS 患者不良临床结局的预后指标^[23]。卒中时血小板活化与中性粒细胞主导的炎症反应有关^[24]。KEGG 分析显示,这些基因主要富集局灶黏附、血小板活化、紧密连接、运动蛋白、致病性大肠杆菌感染、癌症蛋白聚糖、Rap1 信号通路。已发现局灶性粘连、血小板活化和 Rap1 信号等通路与 IS 有关。有研究表明,Epac/Rap1 信号通路的激活可减轻脑缺血再灌注损伤后血脑屏障的破坏和脑损伤^[25]。

本研究进一步探讨了 IS 患者免疫细胞的浸润水平,结果发现,IS 样本中单核细胞、巨噬细胞 MO、中性粒细胞的比例高于正常对照样本,CD8⁺ T 细胞、调节性 T 细胞、活化 NK 细胞的比例低于正常对照样本。另外,还分析了特征基因表达高低与免疫微环境之间的关系。中性粒细胞在 IS 发病时很早就出现^[26],中性粒细胞可产生 MMP-9,但 MMP-9 可破坏血脑屏障所引发 IS 出血性转化^[27]。此外,中性粒细胞与淋巴细胞比率同样是 IS 患者的预测因子^[28]。外周 T 细胞的侵袭和浸润在 IS 进展中起重要作用^[29]。在脑缺血的研究中,缺乏 T 细胞的小鼠脑梗死面积减少^[30]。Shichita 等^[31]最近回顾了巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞在 IS 中的重要性。最近的一项生物信息学也表明,TLN1 是 IS 与中性粒细胞和巨噬细胞 MO 相关的有前景的诊断标志物^[32]。本研究结果与之一致。但 TLN1 调节 IS 的潜在机制尚不清楚。以上研究进一步表明 DRG 可能通过与免疫细胞的相互作用影响 IS 的免疫微环境。

本研究还利用这 9 个枢纽基因建立了 ROC 曲线、列线图、校准曲线和决策曲线,进一步通过数据集证实 LRPPRC、MYH9、NDUFA11、PRDX1 和 RPN1 这 5 个 DRG 在 IS 患者中的差异表达。尽管目前相关作用机制研究较少,但结合以往的研究和本研究的结果,可以推测 DRG 可能在 IS 的发生发展中发挥重要作用。

[参考文献]

[1] CHEHAIBI K, TRABELSI I, MAHDOUANI K, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in ischemic stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(11): 2585-2593.

[2] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, SANDSET E C, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(5):

418-429.

[3] QI Z, ZHAO Y, SU Y, et al. Serum extracellular vesicle-derived miR-124-3p as a diagnostic and predictive marker for early-stage acute ischemic stroke[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 685088.

[4] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.

[5] DENG L, HE S, GUO N, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(2): 281-299.

[6] MACHESKY L M. Deadly actin collapse by disulfidptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 375-376.

[7] ZHANG S, BOYD J, DELANEY K, et al. Rapid reversible changes in dendritic spine structure *in vivo* gated by the degree of ischemia[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(22): 5333-5338.

[8] SEKINO Y, KOJIMA N, SHIRAO T. Role of actin cytoskeleton in dendritic spine morphogenesis[J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(2/4): 92-104.

[9] WALSH M P, COLE W C. The role of actin filament dynamics in the myogenic response of cerebral resistance arteries [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(1): 1-12.

[10] 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.

[11] AJOOLABADY A, WANG S, KROEMER G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: from molecular mechanisms to clinical therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.

[12] CHEN H, YANG W, LI Y, et al. Leveraging a disulfidptosis-based signature to improve the survival and drug sensitivity of bladder cancer patients [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198878.

[13] 赵琪琪, 杜雪芹, 刘松华, 等. SLC7A11 表达与双硫死亡、铁死亡及肿瘤关系的研究进展 [J]. *江苏大学学报 (医学版)*, 2023, 33(5): 398-403.

ZHAO Q Q, DU X Q, LIU S H, et al. Research progress on the relationship between SLC7A11 expression and disulfide death, iron death, and tumors [J]. *J Jiangsu Univ (Med Edit)*, 2023, 33(5): 398-403.

[14] LI N, JIANG W, WANG W, et al. Ferroptosis and its emerging roles in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105466.

[15] LIU W, XU L, WANG X, et al. PRDX1 activates autophagy via the PTEN-AKT signaling pathway to protect against cisplatin-induced spiral ganglion neuron damage [J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4159-4181.

[16] WEI H, LI W, ZENG L, et al. OLFM4 promotes the progression of intestinal metaplasia through activation of the MYH9/GSK3beta/beta-catenin pathway [J]. *Mol Cancer*,

- 2024, 23(1): 124.
- [17] CHEN G, ZOU Y, ZHANG X, et al. β -actin protein expression differs in the submandibular glands of male and female mice[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(7): 779-786.
- [18] MOUSTAFA-BAYOUMI M, ALHAJ M A, EL-SAYED O, et al. Vascular hypertrophy and hypertension caused by transgenic overexpression of profilin 1[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(52): 37632-37639.
- [19] NELSON J C, STAVOE A K, COLÓN-RAMOS D A. The actin cytoskeleton in presynaptic assembly[J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7(4): 379-387.
- [20] YANG S, ZHAO Y, CHEN X, et al. The ACTB variants and alcohol drinking confer joint effect to ischemic stroke in Chinese Han population [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(3): 226-244.
- [21] SHEN W J, ZHANG Y. RPN1 promotes the proliferation and invasion of breast cancer cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 25.
- [22] XU Z, LI X, DING Z, et al. LRPPRC inhibits autophagy and promotes foam cell formation in atherosclerosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(23): 7545-7560.
- [23] KUDOH R, MIKAMI K, KITAJIMA M, et al. Spontaneous micro-aggregation of platelets predicts clinical outcome in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(8): 2074-2081.
- [24] KOLLIKOWSKI A M, PHAM M, MÄRZ A G, et al. Platelet activation and chemokine release are related to local neutrophil-dominant inflammation during hyperacute human stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(3): 364-369.
- [25] HOLLAND S D. EPAC2 promotes axonal outgrowth and attenuates the glial reaction in an ex vivo model of spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(11): 2184-2185.
- [26] JICKLING G C, LIU D, ANDER B P, et al. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(6): 888-901.
- [27] CASTELLANOS M, LEIRA R, SERENA J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(1): 40-46.
- [28] GONG P, LIU Y, GONG Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 51.
- [29] IADECOLA C, ANRATHER J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 796-808.
- [30] KLEINSCHNITZ C, SCHWAB N, KRAFT P, et al. Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation[J]. *Blood*, 2010, 115(18): 3835-3842.
- [31] SHICHITA T, OOBOSHI H, YOSHIMURA A. Neuroimmune mechanisms and therapies mediating post-ischaemic brain injury and repair[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(5): 299-312.
- [32] HU S, CAI J, CHEN S, et al. Identification of novel biomarkers and immune infiltration characteristics of ischemic stroke based on comprehensive bioinformatic analysis and machine learning [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 37: 101595.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 309 页)

- [26] ZHANG G, QIN Q, ZHANG C, et al. NDRG1 signaling is essential for endothelial inflammation and vascular remodeling[J]. *Circ Res*, 2023, 132(3): 306-319.
- [27] BAI T, LI M, LIU Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 92-102.
- [28] KAZMIRCZAK F, VOGEL N T, PRISCO S Z, et al. Ferroptosis-mediated inflammation promotes pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2024, 135(11): 1067-1083.
- [29] YANG K, SONG H, YIN D. PDSS2 inhibits the ferroptosis of vascular endothelial cells in atherosclerosis by activating Nr1h2[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(6): 767-776.
- [30] GE P, LUO Y, YANG Q, et al. Ferroptosis in rat lung tissue during severe acute pancreatitis-associated acute lung injury: protection of qingyi decoction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 5827613.
- [31] GALVÃO I, DE CARVALHO R V H, VAGO J P, et al. The role of annexin A1 in the modulation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Immunology*, 2020, 160(1): 78-89.
- [32] LIANG D, FENG Y, ZANDKARIMI F, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones[J]. *Cell*, 2023, 186(13): 2748-2764.
- [33] ZHANG W, LIU Y, LIAO Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116512.
- [34] BATTAGLIA A M, CHIRILLO R, AVERSA I, et al. Ferroptosis and cancer: mitochondria meet the “iron maiden” cell death[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1505.
- [35] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363.
- (此文编辑 文玉珊)