

· 论 著 ·

基于转录组学和网络药理学探讨芝麻素减轻肝缺血再灌注损伤的作用机制

张亚东, 杨微杰, 朱思琪, 李晟赫, 孙小雅, 马玉霞*

(河北医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 河北省环境与人群健康重点实验室, 河北 石家庄 050017)

[摘要] 目的 基于转录组学数据和网络药理学分析探讨芝麻素减轻肝缺血再灌注损伤的作用机制。方法 对高通量基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中肝缺血再灌注损伤相关数据集进行分析得到差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)并筛选出核心基因,对DEGs进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。通过对芝麻素靶点与肝缺血再灌注损伤相关靶点进行交集分析,明确芝麻素减轻肝缺血再灌注损伤的潜在作用靶点,利用这些靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建,并基于多算法联合获取核心靶点。随后,对潜在靶点进行KEGG富集分析。使用AutodockTools软件对芝麻素和核心靶点进行分子对接。结果 分析GSE15480数据集共获得DEGs 318个,经过筛选得到8个核心基因。KEGG富集分析主要涉及白细胞介素(interleukin, IL)-17信号通路等相关通路。通过作用靶点交集得到芝麻素减轻肝缺血再灌注损伤潜在靶点108个,拓扑分析后得到核心靶点9个。KEGG富集分析主要集中在IL-17信号通路等相关通路。结果提示,芝麻素可能通过靶向IL-17信号通路中的前列腺素内过氧化物合酶(prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS2)、IL-6和IL-1 β 发挥保护作用。分子对接结果显示,芝麻素与核心靶点PTGS2、IL-6、IL-1 β 的结合能分别为-8.08 kcal/mol、-6.37 kcal/mol和-7.75 kcal/mol,均显示出了良好的结合性。结论 芝麻素可能通过靶向IL-17信号通路中的PTGS2、IL-6和IL-1 β 减轻肝缺血再灌注损伤。

[关键词] 再灌注损伤;转录组学;网络药理学;芝麻素 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.09.009

[中图分类号] R616.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)09-1046-07

Mechanism of sesamin in the treatment of hepatic ischemia reperfusion injury based on transcriptomics and network pharmacology

ZHANG Ya-dong, YANG Wei-jie, ZHU Si-qi, LI Sheng-he, SUN Xiao-ya, MA Yu-xia*

(Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Hebei Medical University/Key Laboratory of Environment and Human Health of Hebei Province, Shijiazhuang 050017, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanisms by which sesamin mitigates hepatic ischemia reperfusion injury (HIRI) based on transcriptomic data and network pharmacological analysis. **Methods** The dataset pertaining to HIRI available in the Gene Expression Omnibus (GEO) database was subjected to analysis to identify differentially expressed genes (DEGs) and to isolate the core genes. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis was conducted on these DEGs. By determining the intersection between sesamin targets and those associated with HIRI, the potential targets of sesamin for mitigating HIRI were identified. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed utilizing these potential targets, and core targets were subsequently obtained based on a combination of multiple algorithms. KEGG enrichment analysis was then performed on the potential targets. Molecular

[收稿日期]2025-06-14

[基金项目]国家自然科学基金项目(82373558)

[作者简介]张亚东(1998-),男,河北张家口人,河北医科大学

医学硕士研究生,从事营养与食品卫生学研究。

* 通信作者。E-mail: mayuxia@hebm.u.edu.cn

docking studies involving sesamin and the core targets were executed using AutodockTools software. **Results** A total of 318 DEGs were obtained from the GSE15480 dataset, and 8 core genes were identified through a comprehensive screening process. The KEGG enrichment analysis predominantly highlighted pathways associated with the interleukin-17 (IL-17) signaling pathway. By intersecting the data, 108 potential targets of sesamin for mitigating HIRI were identified, from which 9 core targets were determined following topological analyses. The KEGG enrichment analysis primarily emphasized pathways related to the IL-17 signaling pathway. These findings indicated that sesamin might confer a protective effect by targeting Prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 β (IL-1 β) within the IL-17 signaling pathway. The molecular docking analysis revealed that sesamin exhibited binding energies of -8.08 kcal/mol, -6.37 kcal/mol, and -7.75 kcal/mol to the core targets PTGS2, IL-6, and IL-1 β , respectively, indicating favorable binding interactions. **Conclusion** Sesamin may mitigate HIRI by targeting PTGS2, IL-6, and IL-1 β within the IL-17 signaling pathway.

[**Key words**] reperfusion injury; transcriptomics; network pharmacology; sesamin

肝缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI) 是在肝切除、肝移植等手术中, 因第一肝门阻断导致肝组织内缺血缺氧, 再灌注后活性氧异常蓄积从而加重肝结构损伤和功能障碍的现象。HIRI 是术后患者肝功能障碍、衰竭甚至死亡的主要原因, 无疑对肝外科手术的成功率和患者的预后产生了极大的负面影响^[1]。因此, 如何减少 HIRI 的不良应对提高肝脏手术成功率以及患者预后十分重要。现有研究^[2-4]表明, HIRI 的形成和进展与多种机制相关, 其机制主要涉及微循环功能障碍、缺氧、氧化应激和细胞死亡等环节, 其中活性氧簇堆积及炎症信号通路紊乱构成其关键病理生理环节^[5]。目前临床上针对 HIRI 的干预措施主要包括缺血预处理^[6]、药物预处理^[7]、亚低温预处理^[8]以及近年来新兴的机械灌注^[9]等。然而, 干预措施并不理想。芝麻素是一种从芝麻中提取的脂溶性木质素, 其摄入后主要通过门静脉进入肝脏的途径吸收, 在肝脏内广泛分布及代谢, 最终主要经尿液排泄。大量文献表明, 芝麻素具有多种生理作用, 包括抗氧化^[10]、抗炎^[11]、抗凋亡^[12]、抗高血压^[13]、抗癌^[14]、调节血脂^[15]等。目前已有研究^[16]表明, 芝麻素预处理可减轻回肠肠系膜上动脉缺血和再灌注损伤, 提示其临床应用的巨大潜力。然而芝麻素能否改善 HIRI 尚未见报道, 其相关机制仍有待探索。因此, 本研究采用网络药理学、转录组学和分子对接等技术探索芝麻素是否能减轻 HIRI, 并探索其可能机制及作用靶点。

1 资料与方法

1.1 生信分析 从高通量基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库 ([https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 获取 HIRI 相关数据集 (GSE15480)。该数据集共 24 个样本, 选用 6 个对照组 (植入前无缺血预处理), 6 个再灌注组 (再灌注后无缺血预处理)。使用 R 软件中的 limma 包进行分析, 以 $|\log FC| > 0.5$, $\text{adj. P. Val} < 0.05$ 为筛选条件, 得到差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。利用 ggplot 包和 pheatmap 包分别对 DEGs 绘制火山图和热图。利用 R 软件中的 clusterProfiler 包对 DEGs 进行 KEGG 富集分析, 分析结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将结果导入微生物信 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 进一步可视化。

1.2 蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建及核心靶点的筛选 在 STRING (<https://cn.string-db.org/>) 数据库中导入 DEGs, 选择 Organisms 为 “Homo sapiens”, 交互置信度阈值设置为 0.400, 获取蛋白质相互作用信息。使用 Cytoscape 软件对得到的蛋白质相互作用参数进行蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建, 通过 CytoHubba 插件中的 Closeness、Degree、MNC、Radiality、Stress 算法以同等权重参与分析, 筛选出评分前 10 的核心靶点, 各算法结果取交集获得最终核心靶点, 通过 UpSet 图对结果进行可视化。

1.3 芝麻素靶点的预测 利用传统中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、PharmMapper 数据库 (<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)、TargetNet 数据库 (<http://targetnet.scbdd.com/home/index/>) 和公共比较毒理基因组学数据库 (Comparative

Toxicogenomics Database, CTD) (<https://ctdbase.org/>)获取芝麻素的作用靶点,进行合并去重后,利用 UniProt (<https://www.uniprot.org/>)数据库对靶点进行基因名匹配和标准化处理。其中 PharmMapper 数据库设定拟合分数 (Normalized Fit Score) >0.2 。

1.4 HIRI 靶点的收集 通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、药物遗传学和药物基因组学数据库 (Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base, PharmGKB) (<https://www.pharmgkb.org/>)和人类在线孟德尔遗传数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) (<https://www.omim.org/>),借助“Hepatic ischemia reperfusion injury”检索 HIRI 的相关靶点,对靶点进行合并去重后得到 HIRI 相关靶点。

1.5 潜在治疗靶点 PPI 网络的构建及核心靶点的筛选 将获得的芝麻素靶点和 HIRI 相关靶点取交集后,得到芝麻素减轻 HIRI 的潜在作用靶点。在 STRING 数据库中导入所获得的靶点,选择 Organisms 为“Homo sapiens”,交互置信度阈值设置为 0.400,得到蛋白相互作用信息。使用 Cytoscape 软件对交集蛋白进行 PPI 的构建,并通过使用与 1.2 相同的 5 种算法筛选出评分最高的前 10 个靶点,利用 UpSet 图对结果进行可视化。

1.6 基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析 利用 R 软件中的 clusterProfiler 包对芝麻素减轻 HIRI 的潜在作用靶点进行 KEGG 富集分析,分析结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果通过微生信在线工具进行可视化。

1.7 分子对接 借助 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载芝麻素 (PubChem CID:72307) SDF 格式的 3D 结构;在蛋白质结构数据库 (Protein Data Bank, PDB) (<https://www.rcsb.org/>)中检索筛选到的核心蛋白靶点的晶体结构,并获得其“PDB”格式文件。用 Pymol 软件对蛋白晶体进行处理。使用 AutoDockTools 1.5.6 软件对芝麻素和蛋白晶体结构进行处理,分别以 pdbqt 格式保存后进行分子对接。选取合适的构象,使用 Pymol 软件对对接结果进行可视化分析。

1.8 统计学方法 应用 Rstudio4.4.1 版本统计软件分析数据。差异基因的结果以 $\text{adj.}P.\text{Val} < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生信分析 通过 R 软件对 GSE15480 数据集进行分析得到 DEGs。设定 $|\log\text{FC}| > 0.5$, $\text{adj.}P.\text{Val} < 0.05$, 共获得 DEGs 318 个。其中上调基因 189 个,下调基因 129 个。通过火山图(图 1)以及热图(图 2)来展示结果。在 R 软件中借助 clusterProfiler 包进行 DEGs 的 KEGG 富集分析。将 $P < 0.05$ 设置为筛选阈值,结果显示 KEGG 富集分析中差异有统计学意义的通路共 77 条,取 P 值较低的前 15 条通路制作气泡图(图 3),富集结果主要包括 TNF 信号通路、白细胞介素 (interleukin, IL)-17 信号通路、核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 信号通路、疟疾、血脂与动脉粥样硬化等相关通路。

2.2 PPI 网络的构建 将 318 个 DEGs 上传至 STRING 数据库,获取蛋白相互作用信息。通过 Cytoscape 软件中的 CytoHubba 插件识别并提取出各算法中前十的核心基因,利用 UpSet 图对筛选结果进行可视化。如图 4 所示,结果显示 PTGS2、IL-6、IL-1 β 、JUN、CXCL8、CCL2、CDKN1A 和 MYC 为核心基因。

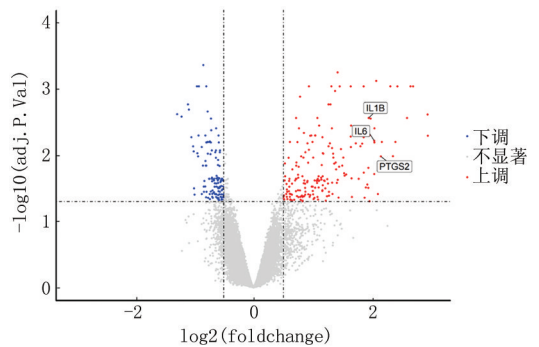


图 1 DEGs 的火山图

Figure 1 Volcano plot of DEGs

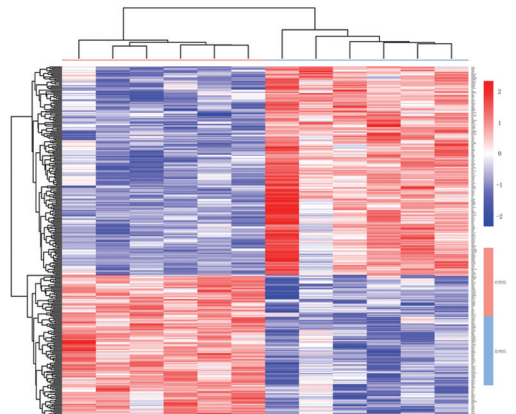


图 2 DEGs 的热图

Figure 2 Heatmap of DEGs

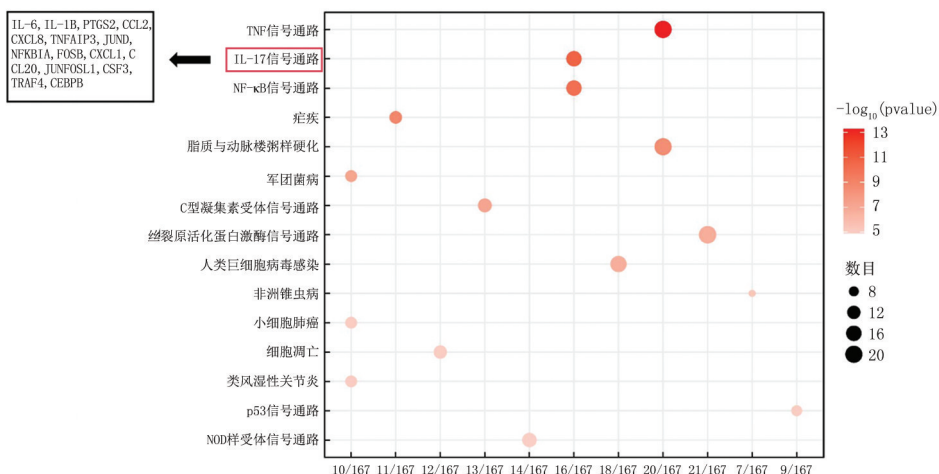


图3 DEGs的KEGG富集分析

Figure 3 KEGG enrichment analysis of DEGs

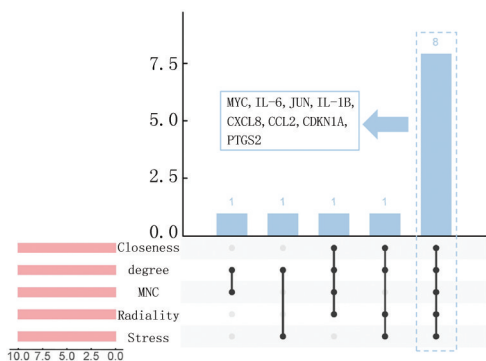


图4 DEGs的UpSet图

Figure 4 UpSet plot of DEGs

2.3 芝麻素和 HIRI 相关靶点的获取 对TCMSP,PharmMapper,TargetNet 和 CTD 数据库中得到的靶点进行合并去重后,获得芝麻素作用靶点 275 个,如图 5 所示。对 GeneCards,PharmGKB,OMIM 数据库中获取的 HIRI 相关靶点合并去重后得到靶点 1 728 个,如图 6 所示。

2.4 PPI 网络的构建 对芝麻素作用靶点和 HIRI 相关靶点取交集后得到交集靶点 108 个(图 7),作为芝麻素减轻 HIRI 的潜在作用靶点。将上述靶点上传至 STRING 数据库,获取蛋白相互作用信息,如图 8 所示。使用 Cytoscape 软件中的 CytoHubba 插件对基因进行筛选以获取核心靶点,利用 UpSet 图将结果可视化。如图 9 所示,结果显示 IL-6、IL-1β、前列腺素内过氧化物合酶(prostaglandin-endoperoxide synthase,PTGS2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)和 B 淋巴细胞瘤 2(B-cell lymphoma-2,BCL2)等为核心靶点。

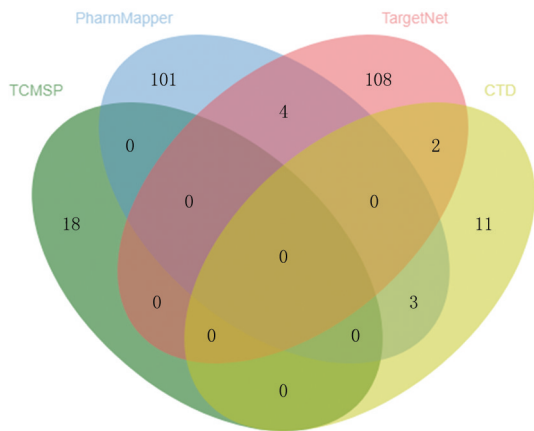


图5 芝麻素靶点 Venn 图

Figure 5 Venn diagram of sesamin targets

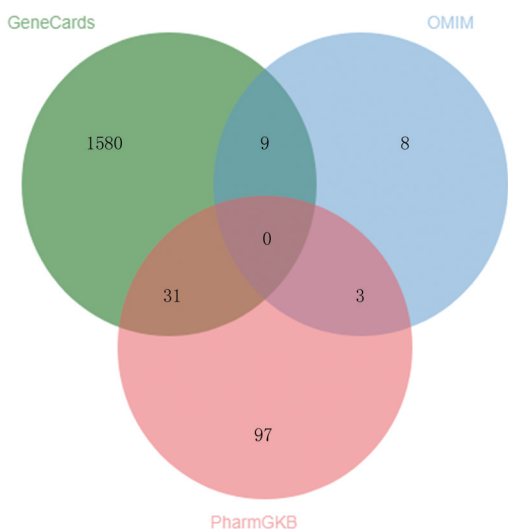


图6 HIRI 靶点 Venn 图

Figure 6 Venn diagram of HIRI-related targets

2.5 KEGG 富集分析 借助 R 软件的 clusterProfiler 包完成芝麻素减轻 HIRI 的潜在作用靶点的 KEGG 富集分析。筛选阈值设置 $P < 0.05$,结果显示 KEGG 富集分析中有统计学意义的

通路共 148 条,选取 P 值较低的前 15 条通路绘制富集气泡图。如图 10 所示,IL-17 信号通路等通路被明显富集。

2.6 分子对接 利用 AutoDockTools 软件对芝麻素及核心靶点 PTGS2、IL-6、IL-1β 进行分子对接。当药效分子与蛋白的结合能最低值达到 -5.0 kcal/mol 或更低时,通常认为两者之间形成了良好的对接效果。结合能越低,两者之间的结合能力越强。分子对接结果显示芝麻素与关键靶点 PTGS2、IL-6 和 IL-1β 的结合能分别为 -8.08 kcal/mol、-6.37 kcal/mol 和 -7.75 kcal/mol,结果表明芝麻素与关键靶点均有较好的结合能力。通过 Pymol 软件将结果可视化,导出分子对接三维图像(图 11)。芝麻素与关键靶点的氨基酸残基形成的氢键作用见表 1。

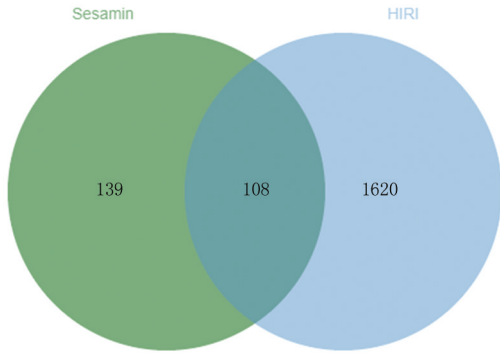


图 7 芝麻素-HIRI 交集靶点 Venn 图
Figure 7 Venn diagram of intersection between sesamin targets and HIRI-related targets

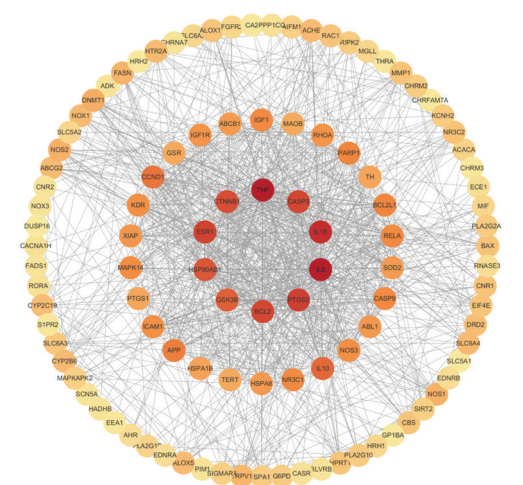


图 8 芝麻素减轻 HIRI 的潜在作用靶点的 PPI 网络
Figure 8 PPI network of potential therapeutic targets of sesamin in mitigating HIRI

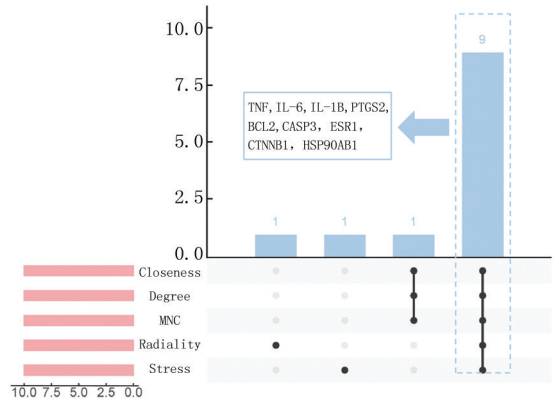


图 9 芝麻素核心作用靶点 UpSet 图
Figure 9 UpSet plot of core therapeutic targets of sesamin

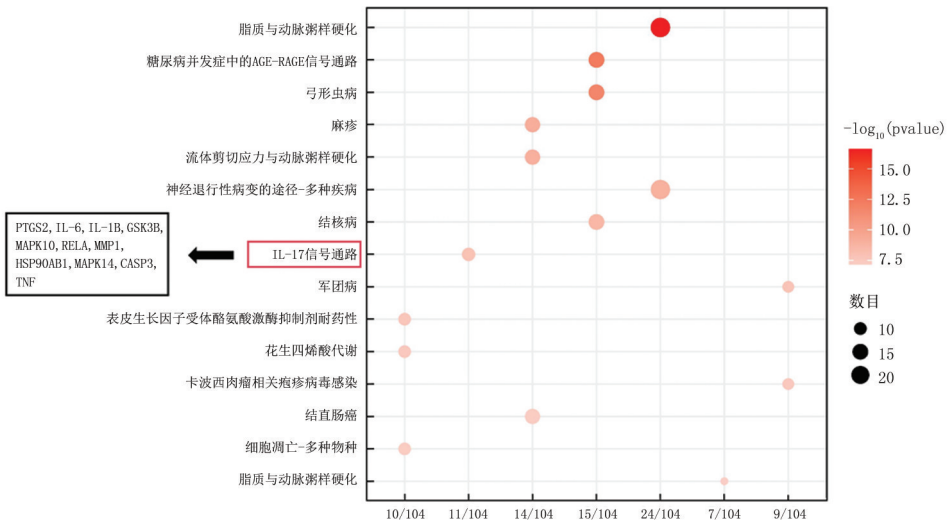


图 10 芝麻素减轻 HIRI 的潜在作用靶点的 KEGG 富集分析
Figure 10 KEGG enrichment analysis of potential therapeutic targets of sesamin in mitigating HIRI

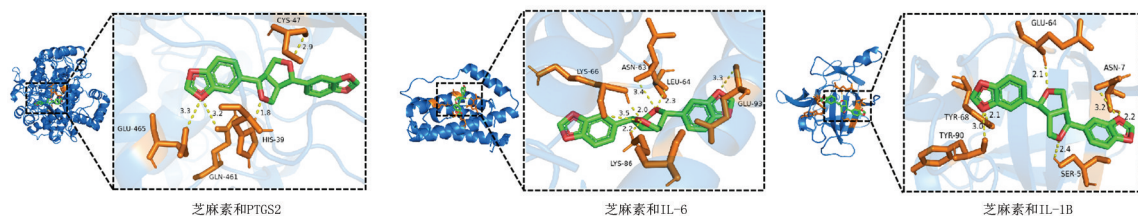


图 11 芝麻素和关键靶点分子对接结果

Figure 11 Molecular docking of sesamin and key targets

表 1 芝麻素与关键靶点氨基酸残基形成的氢键作用

Table 1 The hydrogen bond interaction between sesamin and amino acid residues of key targets

靶点	结合能(kcal/mol)	氢键数量	形成氢键的氨基酸残基
PTGS2	-8.08	4	CYS-47(2.9), GLU-465(3.3), GLU-461(3.2), HIS-39(1.8)
IL-6	-6.37	6	ASN-63(3.4), LEU-64(2.3), LYS-66(3.5, 2.0), LYS-86(2.2), GLU-93(3.3)
IL-1 β	-7.75	6	ASN-63(3.4), LEU-64(2.3), LYS-66(3.5, 2.0), LYS-86(2.2), GLU-93(3.3)

3 讨 论

HIRI作为肝切除、肝移植等手术中难以避免的临床问题^[17],可引起急性肝功能障碍^[18],最终可能导致多器官功能衰竭,严重影响患者预后。因此,预防和治疗 HIRI 已成为临床研究的重要课题。近年来,已有大量关于植物化学物可减轻 HIRI^[19-21]的研究。芝麻素是从芝麻籽、芝麻油中提取的天然木脂素,具有降脂降压、抗氧化、抗炎等作用,但关于其能否减轻 HIRI 的相关研究尚未见报道。

在转录层面,本研究对 HIRI 引起的显著变化的基因进行了探索。本研究显示,炎症因子 PTGS2、IL-6 和 IL-1 β 可能是 HIRI 发展过程中的核心调控因子以及靶点。前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2) 也被称为环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2), 是一种在多种细胞类型中表达的酶。当组织发生炎症和损伤时,PTGS2 的表达水平明显上升^[22]。已有研究^[23]显示通过抑制 COX-2 减轻肝脏氧化应激和细胞凋亡,能够保护小鼠 HIRI 带来的不利影响,证实了 PTGS2 的表达抑制在减轻 HIRI 中的重要作用。本研究结果显示,PTGS2 作为核心基因与干预靶点,在肝脏发生缺血再灌注损伤后表达显著上调,这可能与 HIRI 诱导炎症发生和肝细胞以及组织损伤有关,PTGS2 可能是 HIRI 的重要调控因子。IL-6 作为具有多效性的细胞因子,在急性炎症反应过程中发挥核心调控作用。众多研究^[24-26] 成果表明,在 HIRI 的病理过程中,IL-6 的表达水平呈现出显著升高的趋势。IL-1 β 作为一种强效促炎活性的细胞因子,在 HIRI 的调节中起着至关重要的作用。KEGG 富集分析结果显示 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、NF- κ B 信号通路等炎症相关通路被明显富

集。TNF 信号通路是指通过 TNF 介导的一系列细胞信号转导过程。IL-17 亚型中的 IL-17A 通过与受体结合,激活 IL-17 通路,导致下游核易位和 NF- κ B 的转录激活,继而引起趋化因子、细胞因子等多种促炎介质的产生。抑制 IL-17 通路及其下游的 NF- κ B 通路可以下调与 HIRI 相关的关键基因和多个细胞因子和趋化因子的表达^[27]。本研究结果显示,HIRI 发生时,大量促炎细胞因子释放的同时大量炎症通路激活,引起炎症反应。

基于网络药理学分析,本研究对芝麻素减轻 HIRI 的潜在作用靶点进行了鉴定。富集分析揭示了 IL-17 信号通路等关键通路。结合转录组学数据结果,PTGS2、IL-6 和 IL-1 β 可能作为芝麻素减轻 HIRI 的关键靶点。芝麻素作为天然植物活性成分,与化学合成药物相比毒性更低、生物相容性更好,具有较大的临床转化潜力。分子对接结果显示,芝麻素与核心靶点 PTGS2、IL-6 和 IL-1 β 的结合能分别为 -8.08 kcal/mol、-6.37 kcal/mol 和 -7.75 kcal/mol,表明芝麻素可与核心靶点稳定结合,发挥靶向作用。

本研究基于多数据库挖掘与生物信息学分析,揭示了芝麻素在减轻 HIRI 方面的巨大潜力。然而,鉴于生物体系复杂及芝麻素可能的多通路协同作用,未来需用更全面的生物信息学分析挖掘其多通路交叉调控机制。其次,目前研究结果欠缺实验证据的支撑,未来需要进一步探索。

【参考文献】

- [1] 袁刚,郑思源,龚建平. 肝脏缺血再灌注损伤机制及治疗进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5343-5349.
- [2] Liu J, Man K. Mechanistic insight and clinical implications of ischemia/reperfusion injury post liver transplantation[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023, 15(6): 1463-1474.

- [3] Jia K, Zhang Y, Luo R, et al. Acteoside ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury via reversing the senescent fate of liver sinusoidal endothelial cells and restoring compromised sinusoidal networks[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15): 4967-4988.
- [4] Tang SP, Mao XL, Chen YH, et al. Reactive oxygen species induce fatty liver and ischemia-reperfusion injury by promoting inflammation and cell death[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870239.
- [5] 李双江, 徐挺锋, 袁观斗, 等. 肝脏缺血再灌注损伤的临床与基础研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2023, 40(10): 1925-1930.
- [6] Belon AR, Tannuri ACA, de Albuquerque Rangel Moreira D, et al. Impact of three methods of ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion injury in a pig model of liver transplantation[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(4): 900-909.
- [7] Singh K, Gupta JK, Kuma S, et al. Hepatic ischemia-reperfusion injury: Protective approaches and treatment[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2024, 17: e030823219400.
- [8] Xiao Q, Liu Y, Zhang X, et al. Mild hypothermia ameliorates hepatic ischemia reperfusion injury by inducing RBM3 expression[J]. *Apoptosis*, 2022, 27(11/12): 899-912.
- [9] Tingle SJ, Dobbins JJ, Thompson ER, et al. Machine perfusion in liver transplantation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 9(9): cd014685.
- [10] Jang WY, Kim MY, Cho JY. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-menopausal, and anti-cancer effects of lignans and their metabolites[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15482.
- [11] Majdalawieh AF, Yousef SM, Abu-yousef IA, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of sesamin: mechanisms of action and future directions[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(18): 5081-5112.
- [12] Bai Q, Wang Z, Piao Y, et al. Sesamin alleviates asthma airway inflammation by regulating mitophagy and mitochondrial apoptosis[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(16): 4921-4933.
- [13] Bai YP, Zhang T, Hu ZY, et al. Sesamin ameliorates nonalcoholic hepatic steatosis by inhibiting CD36-mediated hepatocyte lipid accumulation in vitro and in vivo [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 224: 116240.
- [14] Wen L, Mao W, Xu L, et al. Sesamin exerts anti-tumor activity in esophageal squamous cell carcinoma via inhibition of TRIM44 and NF- κ B signaling[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99(1): 118-125.
- [15] Wei P, Zhao F, Wang Z, et al. Sesame (*Sesamum indicum* L.): A comprehensive review of nutritional value, phytochemical composition, health benefits, development of food, and industrial applications[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 4079.
- [16] Özesmer H, Kafadar MT, Yildizhan E, et al. The protective effects of sesamin on the ileum in superior mesenteric artery ischemia induced in rats[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2025, 31(4): 317-323.
- [17] Ji N G, Guo N, Liu Y, et al. 5-aminolevulinic acid and CHIL3/CHIL3L1 treatment amid ischemia aids liver metabolism and reduces ischemia-reperfusion injury[J]. *Theranostics*, 2023, 13(14): 4802-4820.
- [18] Zhang S, Sun Z, Chen Z, et al. Endothelial YAP/TEAD1-CXCL17 signaling recruits myeloid-derived suppressor cells against liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Hepatology*, 2025, 81(3): 888-902.
- [19] Wu XY, Zhao MJ, Liao W, et al. Oridonin attenuates liver ischemia-reperfusion injury by suppressing PKM2/NLRP3-mediated macrophage pyroptosis [J]. *Cell Immunol*, 2024, 401-402: 104838.
- [20] Yu Q, Mei C, Cui M, et al. Nepetoidin B alleviates liver ischemia/reperfusion injury via regulating MKP5 and JNK/P38 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 2301-2315.
- [21] Lin J, Li F, Jiao J, et al. Quercetin, a natural flavonoid, protects against hepatic ischemia-reperfusion injury via inhibiting Caspase-8/ASC dependent macrophage pyroptosis [J]. *J Adv Res*, 2025, 70: 555-569.
- [22] Chen C, Qi M, Xu Z, et al. Sesamin improved growth and overall health in young animals by enhancing gut-liver axis function[J]. *Food Funct*, 2025, 16(11): 4415-4436.
- [23] Liang C, Guo L, Tian X, et al. The interaction between COX-2 and endoplasmic reticulum stress is involved in liver ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 710.
- [24] Kaltenmeier C, Wang R, Popp B, et al. Role of immunoinflammatory signals in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2222.
- [25] Zhang Y, Zhang L, Zhao Y, et al. PGC-1 α inhibits M2 macrophage polarization and alleviates liver fibrosis following hepatic ischemia reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 337.
- [26] Lu J, Hou W, Yang S, et al. Trans-anethole pretreatment ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury via regulation of soluble epoxide hydrolase [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110809.
- [27] Tan S, Lu X, Chen W, et al. Analysis and experimental validation of IL-17 pathway and key genes as central roles associated with inflammation in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6423.

(本文编辑:何祯)