

基于生物信息学筛选肝脏缺血-再灌注损伤泛凋亡关键基因

朱丽容 郭乾 杨洁 张秋雯 何贵柠 虞燕青 文宁 董建辉 李海滨 孙煦勇

【摘要】 目的 探讨泛凋亡与肝脏缺血-再灌注损伤（HIRI）之间的关系，筛选 HIRI 的泛凋亡关键基因。方法 通过基因表达综合数据库和 GeneCards 数据库获得泛凋亡相关差异表达基因（PDG）。通过基因本体（GO）、京都基因与基因组百科全书（KEGG）以及基因集富集分析（GSEA）探索 PDG 相关的生物学途径。构建蛋白质相互作用网络。筛选关键基因，评估关键基因的诊断价值，并在 HIRI 小鼠中进行验证。基于转录样本中不同细胞类型相对丰度算法进行免疫细胞浸润分析。结果 经筛选共获得 16 个 PDG。GO 结果显示，PDG 与细胞代谢密切相关；KEGG 结果显示，PDG 主要富集在细胞凋亡等细胞死亡途径以及肿瘤坏死因子信号通路等免疫相关信号通路；GSEA 结果显示，关键基因主要富集在丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路等免疫相关信号通路。筛选出 DFFB 和 TNFSF10 2 个关键基因，其在诊断 HIRI 方面准确度高，曲线下面积分别为 0.964、1.000。免疫浸润分析结果显示，对照组静息自然杀伤细胞、M2 型巨噬细胞等浸润较多，HIRI 组 M0 型巨噬细胞、中性粒细胞、初始细胞等浸润较多。实时荧光定量聚合酶链反应结果显示，与 Sham 组比较，HIRI 组小鼠肝组织 DFFB 信使 RNA 相对表达量增加，TNFSF10 信使 RNA 相对表达量降低。Cibersort 分析结果显示，初始 B 细胞浸润丰度与 DFFB 表达呈正相关（ $r=0.70$, $P=0.035$ ），M2 型巨噬细胞浸润丰度与 TNFSF10 表达呈正相关（ $r=0.68$, $P=0.045$ ）。结论 泛凋亡相关基因 DFFB 和 TNFSF10 可能是 HIRI 潜在的生物标志物和治疗靶点。

【关键词】 肝移植；缺血-再灌注损伤；泛凋亡；生物信息学；免疫微环境；治疗靶点；DFFB；TNFSF10

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 01-0011-08

Screening key genes of PANoptosis in hepatic ischemia-reperfusion injury based on bioinformatics Zhu Lirong*, Guo Qian, Yang Jie, Zhang Qiwen, He Guining, Yu Yanqing, Wen Ning, Dong Jianhui, Li Haibin, Sun Xuyong. *Department of Immunology, School of Basic Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China
Corresponding author: Sun Xuyong, Email: sunxuyong@gxmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between PANoptosis and hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI), and to screen the key genes of PANoptosis in HIRI. **Methods** PANoptosis-related differentially expressed genes (PDG) were obtained through the Gene Expression Omnibus database and GeneCards database. Gene ontology (GO), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) were used to explore the biological pathways related to PDG. A protein-protein interaction network was constructed. Key genes were selected, and their diagnostic value was assessed and validated in the HIRI mice. Immune cell infiltration analysis was performed based on the cell-type identification by estimating relative subsets of RNA transcripts. **Results** A total of 16 PDG were identified. GO analysis showed that PDG were closely related to cellular metabolism. KEGG analysis indicated that PDG

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024185

基金项目：广西重点研发计划项目（桂科 AB24010059）；广西自然科学基金区域高发疾病研究联合专项资助项目（2023GXNSFAA026142）
作者单位：530021 南宁，广西医科大学基础医学院免疫学教研室（朱丽容、张秋雯、虞燕青）；广西医科大学第二附属医院移植医学研究所 广西器官移植临床医学研究中心 广西器官捐献与移植研究重点实验室（朱丽容、张秋雯、何贵柠、虞燕青、文宁、董建辉、李海滨、孙煦勇）；广西医科大学第二附属医院全科医学科（郭乾），临床医学研究中心（杨洁）

作者简介：朱丽容（ORCID 0009-0004-0160-2668），硕士研究生，研究方向为移植免疫学，Email: zlreehhaa@163.com

通信作者：孙煦勇（ORCID 0000-0002-2098-2510），博士，主任医师，研究方向为器官移植基础与临床研究，Email: sunxuyong@gxmu.edu.cn

were mainly enriched in cellular death pathways such as apoptosis and immune-related signaling pathways such as the tumor necrosis factor signaling pathway. GSEA results showed that key genes were mainly enriched in immune-related signaling pathways such as the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. Two key genes, DFFB and TNFSF10, were identified with high accuracy in diagnosing HIRI, with areas under the curve of 0.964 and 1.000, respectively. Immune infiltration analysis showed that the control group had more infiltration of resting natural killer cells, M2 macrophages, *etc.*, while the HIRI group had more infiltration of M0 macrophages, neutrophils, and naive B cells. Real-time quantitative polymerase chain reaction results showed that compared with the Sham group, the relative expression of DFFB messenger RNA in liver tissue of HIRI group mice increased, and the relative expression of TNFSF10 messenger RNA decreased. Cibersort analysis showed that the infiltration abundance of naive B cells was positively correlated with DFFB expression ($r=0.70$, $P=0.035$), and the infiltration abundance of M2 macrophages was positively correlated with TNFSF10 expression ($r=0.68$, $P=0.045$). **Conclusions** PANoptosis-related genes DFFB and TNFSF10 may be potential biomarkers and therapeutic targets for HIRI.

【 Key words 】 Liver transplantation; Ischemia-reperfusion injury; PANoptosis; Bioinformatics; Immune microenvironment; Therapeutic target; DFFB; TNFSF10

肝移植是目前治疗终末期肝病最有效的方法。然而，肝移植伴随着缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）的风险。肝脏 IRI（hepatic IRI, HIRI）是肝移植术后出现肝功能障碍和肝衰竭的主要原因，其在临床实践中仍是一个尚未解决的问题^[1-2]。因此，发现理想的 HIRI 干预靶点对于改善肝移植受者预后具有重要意义。

程序性细胞死亡是指细胞通过一套确定的基因编码机制来执行的调节性细胞死亡方式，包括凋亡、坏死性凋亡、焦亡、自噬等^[3]。研究表明，凋亡、坏死性凋亡以及焦亡这三条途径之间存在广泛且复杂的串扰^[4]。某些分子可充当关键传感器，触发并协调凋亡、坏死性凋亡以及焦亡，称为泛凋亡（PANoptosis）。泛凋亡是由 PANoptosome 复合物调节的炎症性程序性细胞死亡，具有焦亡、凋亡和（或）坏死性凋亡的关键特征，但其不能被焦亡、凋亡和坏死性凋亡中的任何一种死亡方式单独表征^[5-6]。

泛凋亡在器官 IRI 中的作用已有相关文献报道。Yan 等^[7-8]发现泛凋亡可能存在于脑 IRI 中，并通过实验证实 IRI 视网膜神经元中存在泛凋亡样细胞死亡。另一项生物信息学分析结果也支持凋亡、坏死性凋亡以及焦亡之间的串扰与脑 IRI 有关^[9]。缺血前使用 PANoptosome 蛋白抑制剂降低泛凋亡水平，可减轻大鼠肾脏 IRI^[10]。同时，HIRI 中可观察到诸如凋亡、坏死、焦亡、自噬等多种细胞死亡方式^[11]。鉴于凋亡、坏死和焦亡均参与 HIRI 的发生发展，泛凋亡与 HIRI 之间的关系值得探讨。因此，本研究基于生物信息学分析探讨泛凋亡在 HIRI 中的作用并筛选泛凋亡相关潜在生物标志物以及治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 基因筛选

从基因表达综合（Gene Expression Omnibus, GEO）数据库检索 HIRI 相关的数据集（GSE14951 和 GSE15480），对数据集进行标准化处理并进行差异表达分析， $P<0.05$ 且 $|\logFC|>0$ 才被视为差异表达基因（differentially expressed gene, DEG）， $P<0.05$ 且 $|\logFC|>1$ 被视为差异表达显著。在 GeneCards 数据库和 PubMed 网站的已发表文献中检索泛凋亡相关基因（PANoptosis-related gene, PRG），经整理得到 PRG 列表。利用韦恩图将 DEG 和 PRG 相交获得泛凋亡相关差异表达基因（PANoptosis-related differentially expressed gene, PDG）。

1.2 富集分析

对筛选出的 PDG 进行基因本体论（gene ontology, GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）分析。 $P<0.05$ 且错误发现率（false discovery rate, FDR）（ q ） <0.05 为差异有统计学意义。

1.3 蛋白质相互作用网络构建

将 PDG 导入检索相互作用基因的搜索工具（search tool for the retrieval of interacting genes, STRING）数据库，并将最小相互作用评分设置为中等置信度（0.400），构建 PDG 的蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）网络。

1.4 关键基因筛选及诊断价值评估

使用最小绝对收缩和选择算法（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）进行关键基

因预测并使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估已确定的关键基因的诊断价值。ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 越接近 1, 诊断性能越好。

1.5 关键基因的基因集富集分析

对关键基因进行基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)。为实现每个分析的标准化富集分数, 进行 1 000 次的基因集排列。 $P < 0.05$ 且 $q < 0.05$ 视为显著富集。

1.6 免疫细胞亚型的丰度及表达差异评价

使用 Cibersort 对 HIRI 组与对照组样本中的免疫细胞浸润情况进行评估并基于 Cibersort 的分析结果, 分析关键基因与免疫细胞的相关性, 以 $P < 0.05$ 为筛选标准。

1.7 小鼠 HIRI 模型构建

将无特定病原体级 6~8 周龄 C57BL/6 雄性小鼠分为假手术组 (Sham 组) 和 HIRI 组。HIRI 组小鼠使用 1% 异戊巴比妥钠进行腹腔注射麻醉, 碘伏消毒手术区, 在小鼠腹部作一长约 2 cm 的腹正中切口, 用无创显微血管夹夹闭肝左、中叶肝蒂, 观察到缺血肝叶由鲜红色变为白色即缺血成功; 缺血 60 min 后松开血管夹以开始再灌注, 待肝左、中叶颜色由苍白恢复为鲜红色, 缝合腹部切口, 再灌注 6 h 后取血和肝左、中叶进行后续实验操作。Sham 组小鼠除未夹闭血管外, 其余操作同 HIRI 组。检测肝功能指标以及观察肝组织病理学确认造模成功。本研究已获得广西医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准 [批准号: 伦审 2023 第 (KY-0377)]。

1.8 实时荧光定量聚合酶链反应

提取小鼠肝组织总 RNA 并逆转录成互补 DNA, 以 β -actin 作为内参, 进行实时荧光定量聚合酶链反

应 (real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的相对表达水平。

1.9 统计学方法

使用 R 软件 (4.2.1 版)、GraphPad Prism 8.0.1 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 采用 Student's t 检验进行小鼠样本中基因表达水平的差异比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DEG 和 PDG 筛选

通过差异基因表达分析, 共获取 2 612 个 DEG, 其中差异表达较显著的有 77 个 (图 1A、B)。利用韦恩图取 DEG 和 PRG 的交集, 共获得 16 个 PDG (图 1C)。

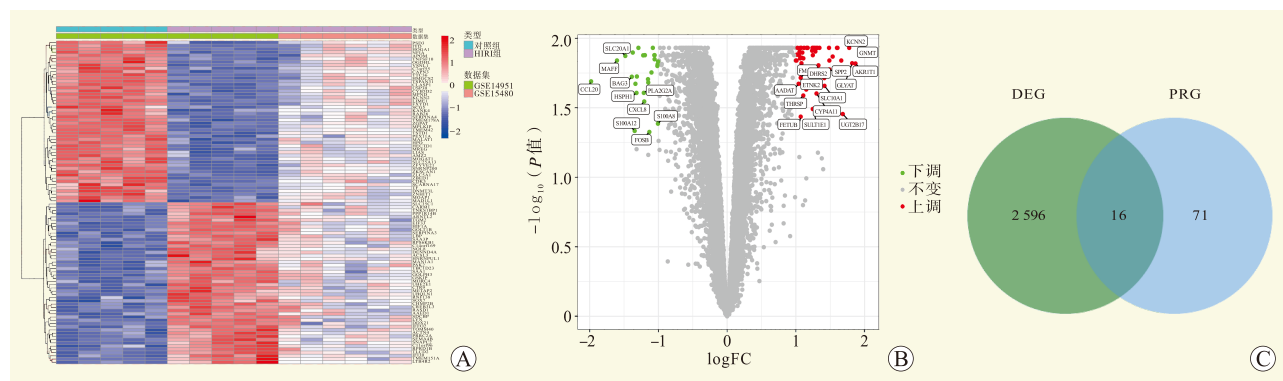
2.2 PDG 的富集分析

GO 分析结果显示, 生物学过程 (biological process, BP) 主要富集在小分子分解代谢、嘌呤核苷酸代谢过程以及氨基酸代谢等, 细胞成分 (cellular component, CC) 主要定位于线粒体基质、过氧化物酶体以及微体等, 分子功能 (molecular function, MF) 主要为参与磷酸酶结合、蛋白磷酸酶结合以及作用于 NAD (P) H 的氧化还原酶活性等 (图 2A)。

KEGG 分析结果显示, 主要富集在肌萎缩侧索硬化症、细胞凋亡、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、白细胞介素 (interleukin, IL) -17 信号通路、核因子 (nuclear factor, NF) - κ B 信号通路等 (图 2B)。

2.3 PPI 网络的构建

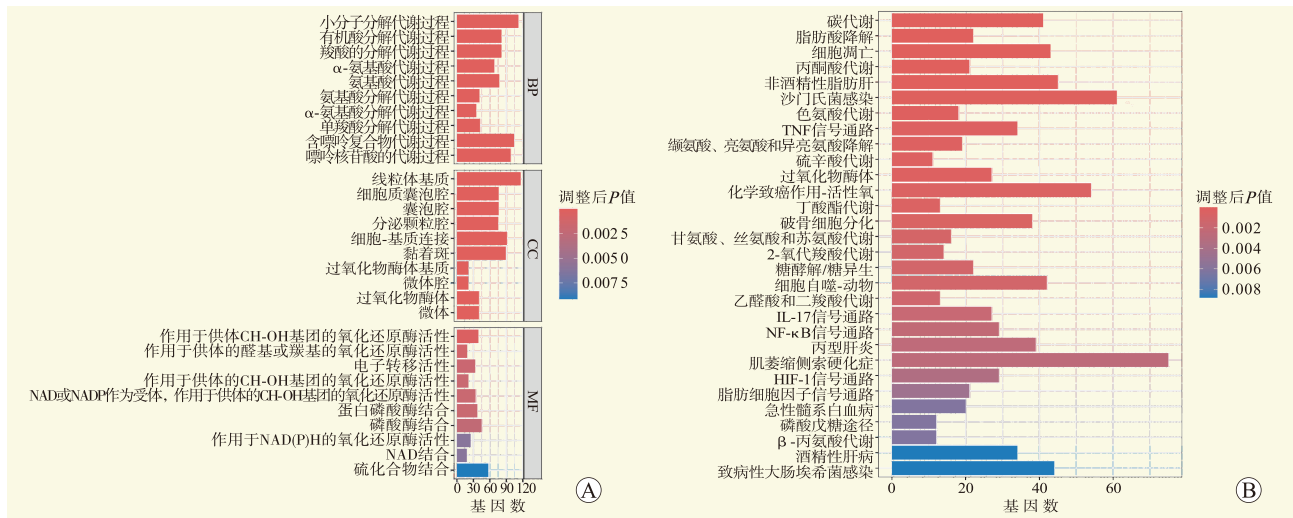
PPI 网络见图 3, 除 BOK 和 YWHAG 这两个基因编码的蛋白质外, 其余蛋白质与其他 PDG 编码的



注: A 图为差异表达基因的热图; B 图为差异表达基因的火山图; C 图为 PDG 的韦恩图。

图 1 差异表达基因及 PDG 筛选

Figure 1 Differentially expressed genes and PDG Screening



注：A 图为 PDG 的 GO 富集分析；B 图为 PDG 的 KEGG 富集分析。

图 2 PDG 的 GO 和 KEGG 富集分析

Figure 2 GO and KEGG enrichment analysis of PDG

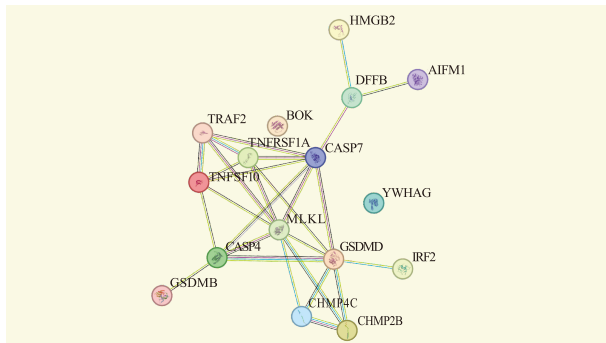


图 3 PDG 的 PPI 网络

Figure 3 PPI network of PDG

蛋白质之间均存在相互作用关系。其中，TRAF2 与 TNFSF10、CHMP2B 与 CHMP4C、CASP4 与 GSDMD 之间有着紧密的相互作用关系。

2.4 关键基因的筛选及诊断价值评估

共筛选出 2 个关键基因：DNA 片段因子的 β 亚

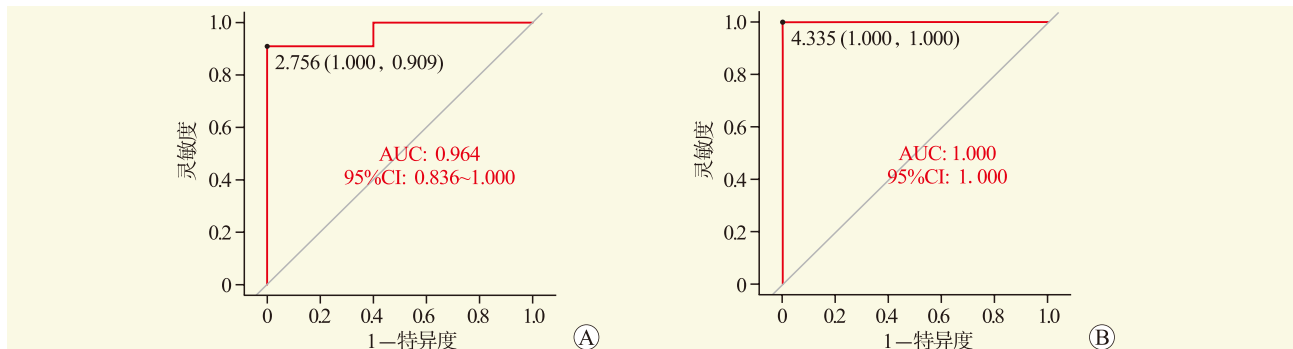
基 (DNA fragmentation factor subunit beta, DFFB) 和 TNF 配体超家族成员 10 (TNF ligand superfamily member 10, TNFSF10)。DFFB 的 AUC 为 0.964, TNFSF10 的 AUC 为 1.000 (图 4)。

2.5 关键基因的 GSEA 分析

GSEA 分析结果显示，DFFB 和 TNFSF10 参与 HIRI 的多条通路，主要涉及脂肪酸代谢、细胞因子-细胞因子受体相互作用、利什曼原虫感染和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路等通路 (图 5)。

2.6 免疫浸润分析

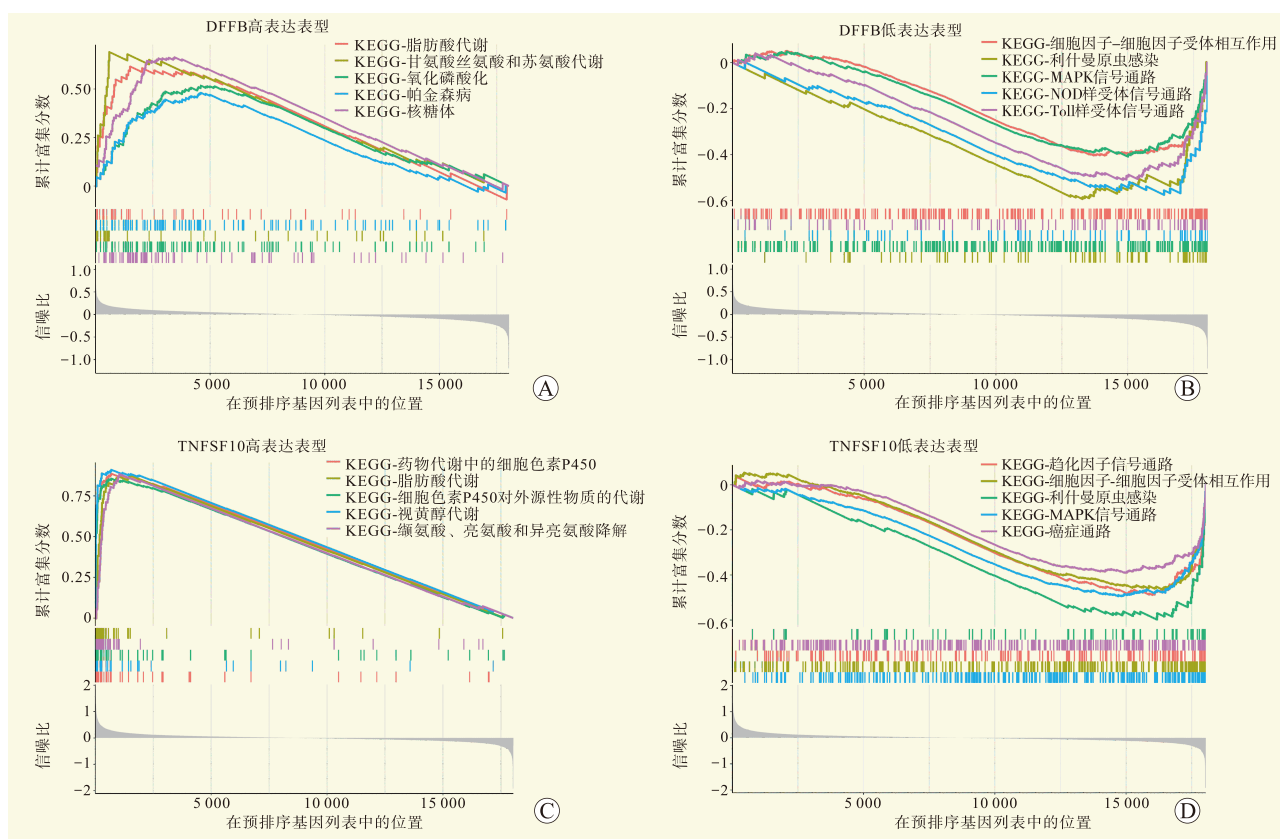
免疫浸润分析结果显示，对照组中浸润较多的是中性粒细胞、单核细胞、M0 型巨噬细胞、M2 型巨噬细胞、静息自然杀伤细胞、CD8⁺T 细胞等，而 HIRI 组中浸润较多的是 M0 型巨噬细胞、中性粒细



注：A 图为 DFFB 的 ROC 曲线；B 图为 TNFSF10 的 ROC 曲线。

图 4 关键基因的 ROC 曲线

Figure 4 ROC curves of key genes



注：A 图为 DFFB 高表达表型的 GSEA 富集分析；B 图为 DFFB 低表达表型的 GSEA 富集分析；C 图为 TNFSF10 高表达表型的 GSEA 富集分析；D 图为 TNFSF10 低表达表型的 GSEA 富集分析。

图 5 关键基因的 GSEA

Figure 5 GSEA of key genes

胞、初始 B 细胞、浆细胞、CD8⁺T 细胞等 (图 6A)。免疫细胞之间的差异相关性分析结果见图 6B。其中，负相关性较高的组合有静息自然杀伤细胞与初始 B 细胞 ($r=-0.88$)、CD8⁺T 细胞与活肥大细胞 ($r=-0.81$) 等，正相关性较高的组合有活化树突状细胞与初始 B 细胞 ($r=0.82$)、M1 型巨噬细胞与滤泡辅助 T 细胞 ($r=0.81$) 等。

对照组和 HIRI 组的免疫浸润主成分之间差异具有统计学意义 (图 6C)。与对照组相比，HIRI 组中浸润的 M2 型巨噬细胞、静息自然杀伤细胞、静息肥大细胞比例下降，而浸润的 M0 型巨噬细胞、中性粒细胞比例上升 (图 6D)。

基于 Cibersort 的分析结果进一步探索了关键基因与免疫细胞之间的相关性 (图 6E、F)。结果显示，初始 B 细胞浸润丰度与 DFFB 表达呈正相关 ($r=0.70$, $P=0.035$)，M2 巨噬细胞浸润丰度与 TNFSF10 表达呈正相关 ($r=0.68$, $P=0.045$)。

2.7 RT-qPCR 验证

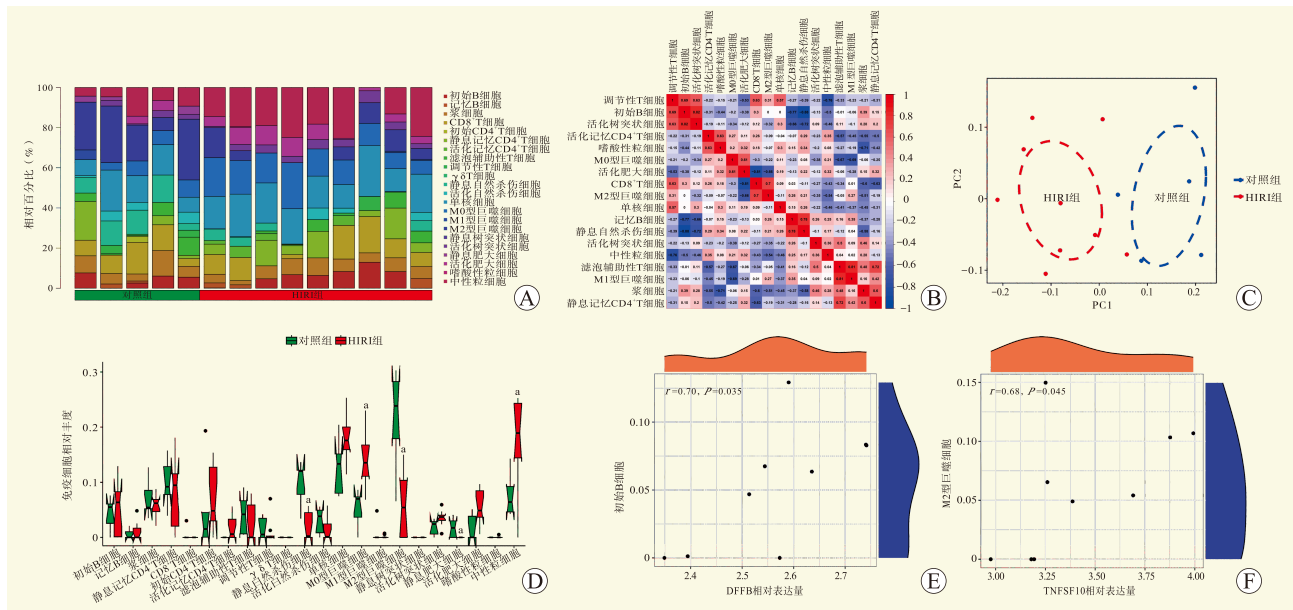
与 Sham 组小鼠相比，HIRI 组小鼠血清 ALT 和 AST

水平升高 (图 7A)；且肝组织病理学改变明显 (视野内肝脏组织较多的肝细胞轻微水肿 (黑色箭头)，胞质疏松淡染；较多的肝细胞轻微空泡变性 (黄色箭头)，胞质内可见体积微小的圆形空泡；较多的肝细胞坏死 (红色箭头)，胞核固缩深染、溶解消失 (图 7B))。

RT-qPCR 结果显示，与 Sham 组比较，HIRI 组 DFFB 的 mRNA 相对表达量增加，TNFSF10 的 mRNA 相对表达量降低 (图 7C)。

3 讨论

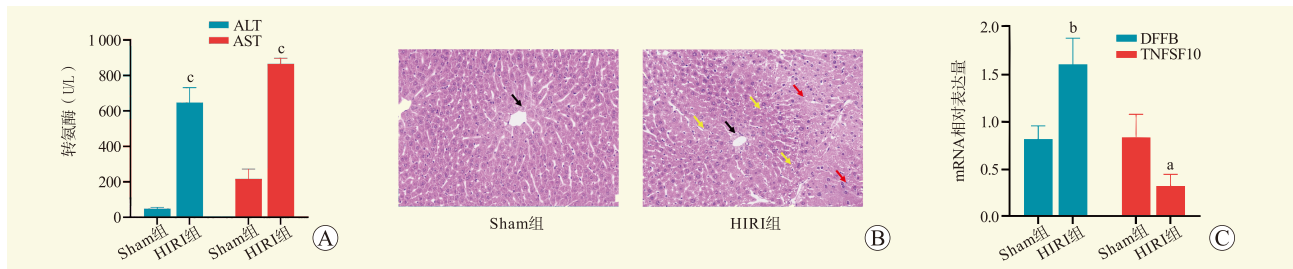
HIRI 可分为缺血损伤阶段和再灌注损伤阶段。缺血损伤阶段，缺氧、三磷酸腺苷耗竭等刺激导致肝细胞的初始损伤和死亡；再灌注损伤阶段，随着血供的恢复，外周免疫细胞向肝脏募集，受损或死亡的肝细胞释放的危险相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP) 激活肝脏中浸润的免疫细胞，引起肝脏的无菌性炎症级联反应，这种过度的炎症反应导致肝脏损伤进一步加重。因此，无菌性炎症被认为是影响 HIRI 发生发展的一个重要因素^[12]。因此，确定调节炎



注：A 图为 22 种免疫细胞含量叠加柱状图；B 图为 22 种免疫细胞之间的相关性分析；C 图为免疫浸润主成分分析，显示对照组和 HIRI 组在免疫细胞浸润方面存在差异；D 图为免疫细胞含量直方图，与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；E、F 图为关键基因表达水平与免疫细胞含量之间的相关性分析。

图 6 基于 Cibersort 的 22 种免疫细胞的免疫浸润分析

Figure 6 Immune infiltration analysis of 22 immune cell types based on Cibersort



注：A 图为小鼠血清肝功能检测；B 图为小鼠肝组织病理学表现（HE， $\times 200$ ）；C 图为小鼠关键基因 mRNA 相对表达量。与 Sham 组比较，^a $P < 0.01$ ，^b $P < 0.001$ ，^c $P < 0.0001$ 。

图 7 关键基因的 RT-qPCR 验证

Figure 7 Validation by RT-qPCR of key genes

症反应的关键分子对于预防和治疗 HIRI 来说十分重要。

泛凋亡是焦亡、凋亡和坏死性凋亡这三种细胞死亡方式的集成系统^[13]。细胞泛凋亡激活后产生的 DAMP 以及下游细胞因子（如 IL-1 和 IL-18）均可作为警报信息引起和放大炎症反应^[14]。因此，泛凋亡参与多种炎症性疾病进展，如多发性硬化症和类风湿性关节炎^[15-17]。通过焦亡、凋亡和坏死性凋亡这三条途径对泛凋亡的调节提供了许多靶点来引导细胞结局，因此，针对这些靶点在各种炎症性疾病中开发新疗法已成为一个有吸引力的策略。越来越多的研究证实这 3 种细胞死亡方式与 HIRI 的发生发展密切相关^[18-22]。因此，兼具三者特征的泛凋亡可能为诊断和治疗 HIRI 提供新的生物标志物和靶点。

本研究共获得 16 个 PDG。GO 和 KEGG 功能富集分析结果显示，这 16 个 PDG 主要富集在小分子分解代谢等细胞代谢过程以及 TNF 信号通路等炎症相关信号通路。GSEA 结果显示，关键基因激活的途径主要是促炎途径，如 MAPK 信号通路、NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路。MAPK 信号通路激活促进 HIRI 中炎症反应的发展^[23-24]。NOD 样受体信号传导途径激活在 HIRI 中的重要作用已有相关文献报道^[25-26]。由损伤肝细胞释放的 DAMP 激活 Toll 样受体信号传导途径，由此产生的促炎因子以及趋化因子募集并激活免疫细胞，引起无菌性炎症，加重 HIRI^[27]。以上结果提示了调节炎症反应在泛凋亡参与 HIRI 中的重要作用。

肝脏富含先天免疫细胞和适应性免疫细胞，这些

细胞一起构成了肝脏的免疫微环境。肝脏的免疫微环境发生变化,会导致免疫失衡和炎症^[28]。免疫浸润分析结果显示,IRI 引起了肝脏免疫微环境的改变。此外,本研究发现初始 B 细胞、M2 型巨噬细胞这两种免疫细胞的浸润丰度分别与关键基因 DFFB、TNFSF10 的表达量呈正相关,表明泛凋亡参与肝脏免疫微环境的调控。总的来说,泛凋亡与 HIRI 中肝脏的免疫状态密切相关。

抑制焦亡、凋亡和坏死性凋亡中的任何一条途径不足以抑制泛凋亡,因此,识别泛凋亡的关键基因对于精准调控泛凋亡至关重要^[14]。本研究筛选了 2 个泛凋亡相关关键基因,即 DFFB 和 TNFSF10。根据 ROC 结果,这 2 个关键基因的 AUC>0.9,表明它们的诊断性能良好。随后,本研究在 HIRI 小鼠样本中验证了这 2 个关键基因的差异表达。

DFFB 指的是 DNA 片段因子的 β 亚基 (DNA fragmentation factor subunit beta, DFFB/DFF40),由半胱天冬酶依赖性信号转导途径激活^[29]。DFFB 是一种核酸内切酶,可使开放的核小体间的 DNA 双链断裂产生 A 端片段,从而响应细胞凋亡信号^[30-31]。HepG2 细胞感染肺炎克雷伯菌后的早期凋亡伴随着 DFFB 激活^[32]。在 IRI 引起的急性肝损伤和酒精引起的慢性肝损伤期间,DFFB 的活性蛋白片段随着半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 3 依赖性凋亡信号转导的激活而在肝脏中积累^[33],表明 DFFB 与肝脏疾病的发生发展关系密切。

TNFSF10 基因位于人 3 号染色体上的 3q26 位置,编码肿瘤坏死因子细胞凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)^[34]。TRAIL 是一种 II 型跨膜蛋白,属肿瘤坏死因子家族配体,最初是基于与 Fas 配体和肿瘤坏死因子的序列同源性鉴定的^[35]。TRAIL 主要由活化的免疫细胞表达,可诱导细胞凋亡和坏死性凋亡^[36]。TRAIL 诱导的细胞凋亡可促进肝脏炎症反应发生,被认为是炎症性肝损伤如病毒性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎的重要决定因素^[37-38]。鉴于 DFFB 和 TNFSF10 与凋亡的密切关系,在 HIRI 过程中,这 2 个关键基因可能在驱动泛凋亡中发挥关键作用,并有可能成为 HIRI 的潜在生物标志物和治疗靶点。

综上所述,本研究通过生物信息学方法筛选出包括 DFFB 和 TNFSF10 在内的 2 个 HIRI 泛凋亡关键基因,并证实了这 2 个关键基因在 HIRI 诊断中的准确性。此外,我们还证实了在 HIRI 中泛凋亡与免疫微环境密切相关。

参考文献:

[1] PERALTA C, JIMÉNEZ-CASTRO M B, GRACIA-

- SANCHO J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 1094-1106. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.017.
- [2] ELTZSCHIG H K, ECKLE T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401. DOI: 10.1038/nm.2507.
- [3] BEDOUI S, HEROLD M J, STRASSER A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11): 678-695. DOI: 10.1038/s41580-020-0270-8.
- [4] WANG L, ZHU Y, ZHANG L, et al. Mechanisms of PANoptosis and relevant small-molecule compounds for fighting diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 851. DOI: 10.1038/s41419-023-06370-2.
- [5] SUBBARAO MALIREDDI R K, KESAVARDHANA S, KANNEGANTI T D. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis)[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 406. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00406.
- [6] 李青青, 刘莲. PANoptosis 的分子作用机制及其在致盲性眼病中的作用[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2023, 44(4): 576-581. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0405.
- LI Q Q, LIU L. PANoptosis: molecular mechanism of action and effects on blinding eye diseases[J]. *J Sun Yat Sen Univ (Med Sci)*, 2023, 44(4): 576-581. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0405.
- [7] YAN W T, YANG Y D, HU X M, et al. Do pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) exist in cerebral ischemia? evidence from cell and rodent studies[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8): 1761-1768. DOI: 10.4103/1673-5374.331539.
- [8] YAN W T, ZHAO W J, HU X M, et al. PANoptosis-like cell death in ischemia/reperfusion injury of retinal neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2): 357-363. DOI: 10.4103/1673-5374.346545.
- [9] SHU J, YANG L, WEI W, et al. Identification of programmed cell death-related gene signature and associated regulatory axis in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 934154. DOI: 10.3389/fgene.2022.934154.
- [10] UYSAL E, DOKUR M, KUCUKDURMAZ F, et al. Targeting the PANoptosome with 3, 4-methylenedioxy- β -nitrostyrene, reduces PANoptosis and protects the kidney against renal ischemia-reperfusion injury[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(11/12): 1824-1835. DOI: 10.1080/08941939.2022.2128117.
- [11] 白杨, 史冀华, 张水军. 程序性细胞死亡在肝脏缺血-再灌注损伤中的作用研究进展[J]. *器官移植*, 2022, 13(5): 647-652. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.015.
- BAI Y, SHI J H, ZHANG S J. Research progress on the role of programmed cell death in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(5): 647-652. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.015.
- [12] VAN GOLEN R F, VAN GULIK T M, HEGER M. The sterile immune response during hepatic ischemia/reperfusion[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012, 23(3): 69-84. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.04.006.
- [13] CHRISTGEN S, TWEDELL R E, KANNEGANTI T D. Programming inflammatory cell death for therapy[J].

- Pharmacol Ther, 2022, 232: 108010. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.108010.
- [14] SAMIR P, SUBBARAO MALIREDDI R K, KANNEGANTI T D. The PANoptosome: a deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis)[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 238. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00238.
- [15] PLACE D E, KANNEGANTI T D. The innate immune system and cell death in autoinflammatory and autoimmune disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 67: 95-105. DOI: 10.1016/j.coi.2020.10.013.
- [16] ZHU P, KE Z R, CHEN J X, et al. Advances in mechanism and regulation of PANoptosis: prospects in disease treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1120034. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1120034.
- [17] SUN X, YANG Y, MENG X, et al. PANoptosis: mechanisms, biology, and role in disease[J]. *Immunol Rev*, 2024, 321(1): 246-262. DOI: 10.1111/imr.13279.
- [18] 曾侯帅, 王运兵, 陈刘璇子, 等. Maresin 1 抑制核因子 κ B/胱天蛋白酶-3/焦孔素 E 信号途径减轻肝脏缺血再灌注损伤[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 594-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221208-00596.
- ZENG H S, WANG Y B, CHEN L X Z, et al. Maresin1 inhibits the NF- κ B/Caspase-3/GSDME signaling pathway to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(6): 594-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221208-00596.
- [19] LI J, YU D, HE C, et al. KLF6 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 393. DOI: 10.1038/s41419-023-05872-3.
- [20] LI Z, CHEN L, CHU H, et al. Estrogen alleviates hepatocyte necroptosis depending on GPER in hepatic ischemia reperfusion injury[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(1): 125-137. DOI: 10.1007/s13105-021-00846-5.
- [21] LIU Y, LI S, ZHANG G, et al. NOD1 induces pyroptotic cell death to aggravate liver ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *MedComm*, 2022, 3(3): e170. DOI: 10.1002/mco.2.170.
- [22] KADONO K, KAGEYAMA S, NAKAMURA K, et al. Myeloid Ikaros-SIRT1 signaling axis regulates hepatic inflammation and pyroptosis in ischemia-stressed mouse and human liver[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 896-909. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.026.
- [23] YU B, ZHANG Y, WANG T, et al. MAPK signaling pathways in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 1405-1418. DOI: 10.2147/JIR.S396604.
- [24] GAO Y, WANG M, QIN R, et al. METTL3 deficiency aggravates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice by activating the MAPK signaling pathway[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(6): 1037-1048. DOI: 10.7150/ijms.94177.
- [25] JIMÉNEZ-CASTRO M B, CORNIDE-PETRONIO M E, GRACIA-SANCHO J, et al. Inflammasome-mediated inflammation in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1131. DOI: 10.3390/cells8101131.
- [26] 艾小明, 闫勇, 孙德峰, 等. NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 6 对肝缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2023, 29(8): 615-621. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20230219-00044.
- AI X M, YAN Y, SUN D F, et al. Influence of NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 6 on hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2023, 29(8): 615-621. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20230219-00044.
- [27] KALTENMEIER C, WANG R, POPP B, et al. Role of immuno-inflammatory signals in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2222. DOI: 10.3390/cells11142222.
- [28] CHEN G, HU X, HUANG Y, et al. Role of the immune system in liver transplantation and its implications for therapeutic interventions[J]. *MedComm*, 2023, 4(6): e444. DOI: 10.1002/mco.2.444.
- [29] LIU X, ZOU H, WIDLAK P, et al. Activation of the apoptotic endonuclease DFF40 (caspase-activated DNase or nuclease). oligomerization and direct interaction with histone H1[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(20): 13836-13840. DOI: 10.1074/jbc.274.20.13836.
- [30] HAN D S C, NI M, CHAN R W Y, et al. The biology of cell-free DNA fragmentation and the roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(2): 202-214. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.01.008.
- [31] LARSEN B D, SØRENSEN C S. The caspase-activated DNase: apoptosis and beyond[J]. *FEBS J*, 2017, 284(8): 1160-1170. DOI: 10.1111/febs.13970.
- [32] YANG P Y, CHEN W X, CHANG F Y, et al. HepG2 cells infected with *Klebsiella pneumoniae* show DNA laddering at apoptotic and necrotic stages[J]. *Apoptosis*, 2012, 17(2): 154-163. DOI: 10.1007/s10495-011-0666-1.
- [33] XIANG Y, JOHNSON E A, ZHANG C, et al. Generation of aberrant forms of DFF40 concurrent with Caspase-3 activation during acute and chronic liver injury in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350(2): 457-462. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.09.068.
- [34] WILEY S R, SCHOOLEY K, SMOLAK P J, et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis[J]. *Immunity*, 1995, 3(6): 673-682. DOI: 10.1016/1074-7613(95)90057-8.
- [35] PITTI R M, MARSTERS S A, RUPPERT S, et al. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(22): 12687-12690. DOI: 10.1074/jbc.271.22.12687.
- [36] GUERRACHE A, MICHEAU O. TNF-related apoptosis-inducing ligand: non-apoptotic signalling[J]. *Cells*, 2024, 13(6): 521. DOI: 10.3390/cells13060521.
- [37] LIU F W, WU D B, CHEN E Q, et al. Expression of TRAIL in liver tissue from patients with different outcomes of HBV infection[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(3): 269-274. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.09.009.
- [38] HIRSOVA P, WENG P, SALIM W, et al. TRAIL deletion prevents liver, but not adipose tissue, inflammation during murine diet-induced obesity[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(7): 648-662. DOI: 10.1002/hep4.1069.

(收稿日期: 2024-09-09)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)