

· 综 述 ·

脓毒症肝损伤中的裂解性细胞死亡*

杨 婷¹综述,刘思佳¹,李小丽¹,刘 鑫^{2△}审校

(1. 重庆医科大学药学院,重庆 400016;2. 陆军军医大学西南医院临床医学研究中心,重庆 400038)

[摘要] 脓毒症是危重症患者死亡的首要因素。肝脏损伤和功能障碍是脓毒症患者的主要并发症和预警死亡的独立危险因素,研究其发生机制并以此寻找相应的干预措施对降低脓毒症患者的死亡率具有重要意义。感染和炎症等多种因素所致的肝脏细胞死亡是脓症患者并发肝损伤的基础事件和核心机制。近年来,有关裂解性细胞死亡介导包括脓毒症在内的各类疾病所致肝损伤的作用已成为该领域的热点研究方向。该文拟围绕裂解性细胞死亡的主要类型、调控机制及其参与脓毒症肝损伤的作用与潜在干预效应进行综述,以期为深入理解脓毒症肝损伤的发病机制和寻找新的防治靶点提供可能的思路与方向。

[关键词] 裂解性细胞死亡; 脓毒症; 肝损伤; 器官功能障碍; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.022 中图法分类号:R631;R657.3

文章编号:1009-5519(2023)04-0636-06

文献标识码:A

Lytic cell death in septic liver injury*

YANG Ting¹, LIU Sijia¹, LI Xiaoli¹, LIU Xin^{2△}

(1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Clinical Medical Research Center, Southwest Hospital, Army

Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Sepsis is the leading cause of death in critically ill patients. The main complications of sepsis patients are liver injury and dysfunction, which also act as independent risk factors for the early prediction of potential death. Therefore, it is meaningful to understand its mechanism and find corresponding intervention measures to reduce the mortality of sepsis patients. Liver cell death induced by infection, inflammation and other factors are the basic event and core mechanism of sepsis patients suffering from liver injury. In recent years, the roles of lytic cell death in mediating liver injury caused by various diseases including sepsis has emerged as a popular area of study. This article reviewed the main types, regulatory mechanisms of lytic cell death and highlights its roles and potential intervention effects in septic liver injury, aiming to provide potential ideas and directions for further understanding the pathogenesis of septic liver injury and explore new prevention and treatment targets.

[Key words] Lytic cell death; Sepsis; Liver injury; Organ dysfunction; Review

脓毒症系指机体对感染的免疫反应失调而引发的危及生命的器官功能障碍,是导致临床危重症患者死亡的首要因素^[1]。肝脏是人体最主要的代谢和免疫器官,在脓毒症中发挥关键性的免疫防御与代谢调节作用。肝脏也是脓毒症中最常累及受损的脏器之一。脓毒症所致的肝损伤/肝功能障碍已被认为是预警患者早期(28 d)死亡的独立危险因素,并与慢性期(1年)死亡率也呈显著正相关^[2]。脓毒症肝损伤的发病机制复杂,可能与病原体感染和内毒素水平升高,

炎症因子过度释放、氧自由基和脂质过氧化损伤,肝组织微循环障碍及能量代谢紊乱等机制密切相关,进而引发以肝实质细胞死亡和肝间质细胞过度活化为特征的肝组织病理生理改变,最终造成缺氧性肝炎、胆汁淤积和继发硬化性胆管炎等主要的临床表现^[3]。肝脏细胞死亡是脓毒症肝损伤发生的基础性事件,其中既包括非裂解形式的凋亡,也包括各种形式的裂解性细胞死亡(LCD)。因后者可导致各类胞内成分的大量释放,具有更加强烈的致炎和免疫激活作用及播

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873955)。

△ 通信作者, E-mail: liux0704@tmmu.edu.cn。

散效应,因而在脓毒症肝损伤中的作用更受关注。LCD 又可分为非调控性的坏死和近年来陆续发现的具有受控特点的 LCD,如坏死性凋亡、焦亡、中性粒细胞胞外诱捕网死亡(NETosis)和铁死亡等^[4]。既往研究认为,非调控性的坏死是肝细胞发生 LCD 的主要形式。近来研究认识到受控性细胞死亡(RCD)在脓毒症肝损伤发生中更加扮演重要的角色。因其具有确切的响应机制和调控性靶点,与脓毒症的病理生理机制关系密切,故已成为本领域当前研究的焦点和热点问题。为此,本文拟就有关 RCD 的主要类型、发生规律和调控机制及其在脓毒症肝损伤中的作用研究进展进行综述,旨在为脓毒症肝损伤的病理生理机制和治疗靶点研究提供新视角。

1 RCD 的主要特点

RCD 是一类由特定的死亡诱导分子和信号机制启动,在生理和病理条件下都是促使达到死亡阈值的细胞进入死亡程序的主要形式,以维持或恢复内环境稳态。根据死亡细胞是否发生胞膜破裂和内容物溢出,RCD 又可分为 LCD 和非裂解性死亡(non-LCD)^[5]。胞膜破裂是 RCD 的显著标志,其依赖于特定破膜复合物(如坏死小体和炎症小体等)的组装,并受到内外源性启动机制的调控。RCD 的另一显著特征是危险相关分子模式(DAMPs)等分子的大量释放,进而引发强烈的炎症反应和免疫应答。已有研究证明,RCD 与不同原因引起炎症性疾病的进展密切相关,其中就包括脓毒症引起的肝损伤^[6]。

尽管不同亚型的 RCD 在启动分子、信号通路和破膜机制上存在差异,但有一些共性调控分子/通路参与各类 RCD 的发生,使得不同的细胞死亡方式得以共存或互补,共同介导肝脏细胞死亡和肝损伤的发生。从诱导因素来看,感染和炎症是目前已知最为主要的启动机制。细菌及细菌结构分子(如内毒素等)均可直接或间接与其他因素协同诱导过度或持续性炎症反应,进而启动引发细胞破裂和死亡的相关信号机制。与此同时,LCD 细胞也可释放炎症因子或促进炎症介质的表达,使得炎症反应进一步放大,造成恶性循环^[7-8]。从关键信号分子来看,活性氧(ROS)和钙离子(Ca^{2+})作为胞内常见的信使分子,对受体相互作用蛋白激酶(RIPK)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白(NLRP)和肽基精氨酸脱亚氨酶(PAD)等介导 RCD 发生的关键信号分子具有调控作用。ROS 和 Ca^{2+} 的异常活化可以影响上述信号分子的活化水平,诱导坏死性凋亡、焦亡、NETosis 和铁死亡在内的各类细胞死亡途径,造成组织损伤^[9-10]。此外,近期证据表明,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(caspase-8)作为关键的开关分子,在不同条

件下决定了细胞向凋亡、坏死性凋亡和焦亡的不同走向^[11],而 caspase-8 如何调控不同细胞死亡的发生,仍有待研究证实。从破膜后效应来看,组蛋白、热休克蛋白、腺苷三磷酸(ATP)及白细胞介素(IL)等 DAMPs 的大量释放在各类 RCD 均可见,同时可进一步诱导细胞死亡的发生,但各类 DAMPs 的释放和后续作用在不同 RCD 类型中是否具有选择性仍有待进一步研究加以证实^[12]。

2 LCD 的主要类型与机制

2.1 坏死性凋亡 RAY 等^[13]在 1996 年观察到感染牛痘病毒的猪肾细胞死亡的裂解模式,提供了首个有关坏死性凋亡的直接证据。坏死性凋亡是一种具有坏死样形态和凋亡样调控机制的细胞死亡模式,主要由受体相互作用蛋白(RIPK1 和 RIPK3)和混合谱系激酶域样蛋白(MLKL)介导,表现为细胞体积增加、细胞质肿胀和早期膜破裂等特征。坏死性凋亡依赖于肿瘤坏死因子受体(TNFR)、Fas 和 TNF 相关的凋亡诱导配体受体(TRAIL-R)激活,并与 RIPK1 相互作用调节 RIPK3/MLKL 通路诱导坏死性凋亡和坏死小体形成^[14]。此外,Z-DNA 结合蛋白(ZBP1)的下游包含多个 RHIM 域也可以招募并激活 RIPK1 和 RIPK3 诱导坏死性凋亡^[15]。RIPK1 被认为是调节坏死性凋亡的关键激酶,激活核因子- κB (NF- κB)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),而无活性的 caspase-8 则可裂解 RIPK1 激活坏死性凋亡。MLKL 作为关键介质,被 RIPK3 磷酸化,诱导寡聚化并易位至质膜上形成孔隙,随后胞膜破裂导致细胞内容物释放,大量 DAMPs 暴露引发强烈的炎症反应,最终导致细胞走向死亡^[16]。

2.2 焦亡 1992 年,ZYCHLINSKY 等^[17]发现被福氏志贺菌感染的巨噬细胞出现一种裂解形式死亡的方式,并将其定义为焦亡。焦亡以质膜中 caspase 依赖性小孔的形成作为特征,形态上表现为细胞破裂和肿胀。细胞焦亡可由典型或非典型信号通路激活,当炎症小体传感器分子:NLRP1/3 或黑色素瘤-2(AIM2)缺失时,Toll 样受体(TLRs)通过识别病原体相关分子模式(PAMPs)和 DAMPs,激活 NF- κB 信号通路和 NLRP3 炎症小体复合体促进了原 IL-1 β 、IL-18 裂解为活性形式,并刺激 caspase-1 的激活诱导消素 D(GSDMD)裂解,形成质膜孔,从而触发焦亡的典型途径。在非经典途径中,胞浆内脂多糖(LPS)和 PAMPs 直接刺激 caspase-4/5/11 裂解 GSDMD,活化的 GSDMD 结合膜磷脂,启动孔隙形成并导致细胞膜裂解^[18]。Caspase-3/8 也被认为是介导焦亡的新机制,在 TNF- α 或 RIPK1 的激活下,caspase-3/8 可以特异性地切割和激活 GSDME,释放 N 端与细胞膜结

合,形成“gasdermin 通道”参与细胞焦亡^[19]。

2.3 NETosis 2004 年, BRINKMANN 等^[20]首次定义了中性粒细胞自杀式死亡和释放胞外诱捕网(NETs)的生理现象,称之为 NETosis。起初,研究人员将 NETosis 定义为 NADPH 氧化酶(NOX)依赖的细胞死亡过程,形态上表现为染色质解聚、核肿胀、核膜和颗粒膜的裂解^[21]。NETosis 涉及触发 NOX 依赖性途径、ROS 的产生和 RIPK/MLKL 信号通路。在 ROS 的作用下,中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、髓过氧化物酶(MPO)和 NOX 复合物被 Raf-MEK-ERK 途径激活,联合参与染色质的解聚和核膜破裂。此外, PAD4 酶通过 TLR4 和 TLR9 信号通路激活,从细胞质转移到细胞核,催化组蛋白的瓜氨酸化和染色质解聚并排出细胞外^[22]。在 NETosis 后期, GSDMD 被 NE 分解激活,影响蛋白酶的激活和核扩张的前馈循环,在中性粒细胞的质膜和核膜上形成孔隙,导致中性粒细胞死亡^[23]。近来发现,病原体及 PAMPs 和 DAMPs 分子还可通过独立于 NOX 的途径介导 NETosis 的发生,但具体机制仍有待探讨。

2.4 铁死亡 2003 年在使用一种细胞渗透性化合物(Erastin)处理细胞的过程中首次观察到铁死亡现象。2012 年, DIXON 等^[24]将 Erastin 诱导的铁超载和 ROS 依赖性脂质过氧化物积累引起的细胞死亡定义为铁死亡,其形态表现为细胞体积缩小和线粒体膜密度增加,不同于细胞凋亡,无细胞器肿胀和染色质浓缩。细胞内的铁积累是通过铁死亡激活剂 Erastin 和 RSL3 诱导增加不稳定铁池,以及通过芬顿反应产生 ROS 激活脂质过氧化的酶引起氧化应激,诱发铁死亡^[25]。铁死亡的过程中脂质过氧化有助于细胞质膜通透,从而释放 DAMPs 引发炎症。铁死亡发生的 3 个主要途径分别为 GSH/GPX4/XC-系统、铁代谢途径和脂质代谢途径。其中, GSH 依赖性酶谷胱甘肽酶-4(GPX4)是铁死亡主要的内源性抑制剂,具有限制脂质过氧化作用。抑制 GPX4 的活性使得细胞内脂质过氧化物大量堆积已成为铁死亡的标志^[26]。

3 RCD 在脓毒症肝损伤中的作用

3.1 概述 有研究已证实,肝脏细胞死亡是肝功能障碍的脓症患者中的重要表现,并与低生存率有关^[27]。肝细胞 LCD 加重了肝脏损伤,对脓毒症的严重程度和预后的影响更为重要。在脓毒症期间,肝组织中的肝细胞、血管内皮细胞和胆管上皮细胞因病原体、有毒代谢物、ROS 和胆汁酸的累积而受损,导致 DAMPs 的大量释放。LCD 与 PAMPs 协同通过 TLRs 激活肝脏常驻细胞(如 Kupffer 细胞、肝星状细胞、窦道内皮细胞等)和因损伤而被招募的免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和自然杀伤细

胞等),诱导肝细胞发生凋亡或 LCD^[28]。此外,肝脏常驻的间质细胞与招募而来的免疫细胞也可发生自身的凋亡、坏死和焦亡,进一步加剧肝损伤^[29]。

3.2 坏死性凋亡与脓毒症肝损伤 坏死性凋亡是肝脏细胞死亡的另一种常见形式,也是导致脓毒症肝损伤的重要细胞死亡机制之一。研究显示,坏死性凋亡中关键激酶(如 RIPK1 等)的表达缺失或活性抑制可导致对脓毒症重要细胞死亡诱导因子肿瘤坏死因子(TNF)的应答性显著降低,肝、肺等脏器损伤也得到显著改善^[30-31]。XU 等^[32]通过 LPS 诱导仔猪肝脏损伤并观察到典型的细胞坏死性凋亡的关键成分,包括激酶(RIPK1、RIPK3 和 MLKL)的表达、线粒体蛋白(PGAM5 和 DRP1)和细胞内 DAMPs,如高迁移率族蛋白 1(HMGB1)等以时间依赖性增加。其次是肝脏炎症、形态学损伤和功能障碍,表现为肝脏炎症指标 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达增加,以及血清谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)水平升高。用坏死抑制因子-1(Nec-1)预处理后, RIPK1、RIPK3 和 MLKL 及 PGAM5、DRP1 和 HMGB1 的表达可显著降低,从而减轻肝脏炎症和损害。结果表明,发生脓毒症时肝脏可发生坏死性凋亡,并与肝损伤的发生密切相关。此外, GU 等^[33]发现, miR-425-5p 通过靶向苏氨酸激酶 1(RIP1) mRNA 的 3'-UTR 抑制 RIP1/RIP3 坏死性凋亡信号通路,从而改善 LPS 诱导的肝脏损伤。激活的 RIP1 逆转 miR-425-5p 对脓毒症肝细胞的坏死性凋亡和坏死,该作者进一步使用 Nec-1 抑制剂进行干预,结果表明 Nec-1 通过抑制 RIP1 可以减轻脓毒症和肝损伤。因此,针对 RIP1 的抑制剂可能对未来脓毒症肝损伤患者的防治具有潜在的临床价值。

3.3 焦亡与脓毒症肝损伤 焦亡与肝脏病变高度相关,如酒精/非酒精性肝病、药物引起的肝损伤、缺血再灌注和肝移植损伤或继发于脓毒症的器官损伤,均可检测到细胞焦亡的发生^[34]。巨噬细胞是已知发生焦亡的主要细胞类型,如 LPS 可通过激活巨噬细胞中经典炎症小体或非典型炎症小体,分别介导 caspase-1 或 caspase-11 的活化,进而诱发焦亡,介导脏器损伤。HUANG 等^[35]研究表明,在小鼠结扎和穿刺(CLP)脓毒症急性肝损伤实验模型中 HMGB1 可促进肝脏巨噬细胞的焦亡,介导脓毒症急性肝损伤。还有研究发现,肝细胞释放的 HMGB1 与 LPS 结合,并通过高级糖化终产物受体(RAGE)使其内化到巨噬细胞和内皮细胞的溶酶体,在脓毒症中介导 caspase-11 依赖性的细胞焦亡^[36]。YANG 等^[37]发现 Maresin 1 可以通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号和 NLRP3 炎症小体诱导的焦亡,激活巨噬细胞 M1/M2 极化和 Nrf2/HO-1 信号,改善脂多糖/D-半乳糖胺(LPS/D-GalN)诱导的

脓毒症急性肝损伤期间的炎症反应。近年来研究发现,肝实质细胞中也可发生 NLRP3 炎症小体活化和焦亡现象,且与脓毒症肝损伤的发生密切相关^[38-39]。大量研究已证实,抑制炎症小体活化、阻断肝脏细胞焦亡的发生可以显著缓解脓毒症所致的急性肝损伤。如在一项体外实验中,单独或联合使用 NLRP3(Glyburide)和 caspase-1(AC-YVAD-CMK)抑制剂较 LPS+ATP 组的 caspase-1、NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 的表达降低,可以减少肝细胞的损伤。另一项大鼠体内研究结果也表明,经焦亡抑制剂治疗后脓毒症模型动物的生存率显著提高,肝脏损伤也明显减轻^[40]。

3.4 NETosis 与脓毒症肝损伤 NETosis 是免疫系统的重要炎症机制,无菌性炎症中 NETs 的释放促进血栓的形成和介导组织损伤,对冠状动脉疾病、肾脏、肺部和肝脏等缺血性损伤的预后具有重要影响^[41]。在脓毒症中,NETosis 不仅有利于细菌的清除,也会促进血栓形成和脓毒症多器官损伤,并与严重程度相关。研究显示,NETs 能在脓毒症期间的肝脏血管中形成,脓毒症患者的血浆诱导 TLR4 依赖性的中性粒细胞与血小板相互作用可以加速 NETs 的产生^[42]。研究通过小鼠模型评估了从脓毒症到肝脏损伤的病理机制,其结果表明 NET 的形成和血管内血小板聚集是脓毒症发展到肝脏损伤的第一步,而脓毒症肝功能障碍的根本原因是 NET 促进窦道内皮细胞脱落所引起的血管外血小板聚集^[43]。另有研究发现,在 LPS 诱导的小鼠脓毒症模型中使用抗瓜氨酸组蛋白 H3(H3Cit)与磷酸二酯酶 III 西洛他唑(Ciz)可以抑制体外 NET 的形成和血小板聚集,免疫组织化学和流式细胞仪检测后显示肝脏中 H3Cit、NE 和 MPO 的水平和外周血中 H3Cit 阳性的中性粒细胞数量得到明显改善,提高了小鼠的生存率,表明 Ciz 可能具有防治脓毒症肝损伤的潜在价值^[44]。

3.5 铁死亡与脓毒症肝损伤 铁死亡通过调节细胞内铁的水平、ROS 的产生和脂质过氧化物影响疾病的发展,在器官损伤和癌症的靶向治疗中发挥重要作用。研究显示,铁死亡可能参与了脓毒症肝损伤的发生、发展,甚至预后过程。已有研究证明,铁死亡参与调控铁超载引起的肝脏疾病包括肝损伤、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝细胞癌等^[45]。肝脏巨噬细胞可以通过调节铁超载过度诱导 HO-1 的表达促进肝脏铁质沉着,导致肝细胞存活率下降,肝脏损伤加剧。在使用抗氧化剂抑制铁死亡作用和巨噬细胞胞外陷阱后,可逆转该状态并减轻肝损伤^[46]。有报道称,在脓毒症肝损伤小鼠模型中铁死亡相关基因(Hmox1、Slc3a2、Jun 和 Zfp36)高表达,并通过 B 细胞和自然杀伤细胞促进肝细胞衰竭,将成为今后脓毒症肝损伤治

疗的候选靶点^[47]。有研究发现,铁死亡与线粒体功能密切相关并影响脓毒症引起的组织和功能障碍。WEI 等^[48]研究表明,鸢尾素(irisin)可以通过减少 ROS 的产生和恢复线粒体功能来抑制脓毒症诱发的肝脏细胞铁死亡。另外,LI 等^[49]发现,一种高度进化和应激反应的蛋白(Sesn2)可以通过下调 ATF4-CHOP-CHAC1 信号通路,抑制脓毒症中 LPS 诱导的树突状细胞铁死亡,发挥其抗氧化作用。并且使用铁死亡抑制剂治疗后促炎性细胞因子明显减少可改善 LPS 诱导的脓毒症损伤。

4 小结与展望

LCD 是一种重要的肝脏细胞死亡类型,并密切参与脓毒症肝损伤的发生和发展。阻断或减少肝脏细胞的 LCD 发生,对减轻脓毒症肝损伤和改善病情具有潜在的应用价值。尽管有关 LCD 的发生及调控机制正在不断被揭示,未来仍需进一步探索发现启动 RCD(坏死性凋亡、焦亡、NETosis 和铁死亡等)的关键分子,阐明重要信号分子和效应蛋白及未知的下游因子之间相互作用的确切分子机制,探讨相关拮抗剂的药理作用,为寻找脓毒症肝损伤的有效干预措施提供新的契机和可行性。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] SCHULER A, WULF D A, LU Y, et al. The impact of acute organ dysfunction on long-term survival in sepsis [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6):843-849.
- [3] 辛培源,周楚昕,杨振宇,等. 脓毒症相关肝损伤发生机制的最新进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(9):1690-1694.
- [4] LIU M, WANG L, XIA X, et al. Regulated lytic cell death in breast cancer [J]. Cell Biol Int, 2022, 46(1):12-33.
- [5] 朱娅梅,马世武. 代谢性肝病中细胞的裂解性死亡 [J]. 肝脏, 2020, 25(9):908-911.
- [6] ZINDEL J, KUBES P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15:493-518.
- [7] BLISS-MOREAU M, CHEN A A, D'CRUZ A A, et al. A motive for killing: Effector functions of regulated lytic cell death [J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(2):146-151.

- [8] BAXTER A A, PHAN T K, HANSEN E, et al. Analysis of extracellular vesicles generated from monocytes under conditions of lytic cell death[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):7538.
- [9] VILLALPANDO-RODRIGUEZ G E, GIBSON S B. Reactive oxygen species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021;9912436.
- [10] DANESE A, LEO S, RIMESSI A, et al. Cell death as a result of calcium signaling modulation: A cancer-centric prospective[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(8): 119061-119077.
- [11] FRITSCH M, GÜNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis, and pyroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):683-687.
- [12] BRENNER C, GALLUZZI L, KEPP O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3):583-594.
- [13] RAY C A, PICKUP D J. The mode of death of pig kidney cells infected with cowpox virus is governed by the expression of the crmA gene [J]. *Virology*, 1996, 217(1):384-391.
- [14] SAMSON A L, GARNISH S E, HILDEBRAND J M, et al. Location, location, location: A compartmentalized view of TNF-induced necroptotic signaling [J]. *Sci Signal*, 2021, 14(668):eabc6178.
- [15] ZHANG T, YIN C, BOYD D F, et al. Influenza virus Z-RNAs induce ZBP1-mediated necroptosis[J]. *Cell*, 2020, 180(6):1115-1129.
- [16] MENG Y, SANDOW J J, CZABOTAR P E, et al. The regulation of necroptosis by post-translational modifications [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(3):861-883.
- [17] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382):167-169.
- [18] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis, and apoptosis: An intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 8(5):1106-1121.
- [19] XIA S, HOLLINGSWORTH L R, WU H. Mechanism and regulation of gasdermin-mediated cell death[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(3):a036400.
- [20] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532-1535.
- [21] THIAM H R, WONG S L, WAGNER D D, et al. Cellular mechanisms of NETosis[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36:191-218.
- [22] CHEN T, LI Y, SUN R, et al. Receptor-mediated NETosis on neutrophils[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:775267.
- [23] VOROBEVA N V, CHERNYAK B V. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, 85(10):1178-1190.
- [24] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149:1060-1072.
- [25] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [26] WU X, LI Y, ZHANG S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7):3052-3059.
- [27] BEYER D, HOFF J, SOMMERFELD O, et al. The liver in sepsis: Molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1):84-99.
- [28] GAUTHERON J, GORES G J, RODRIGUES C M P. Lytic cell death in metabolic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2):394-408.
- [29] VAN DER HEIDE D, WEISKIRCHEN R, BANSAAL R. Therapeutic targeting of hepatic macrophages for the treatment of liver diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2852.
- [30] ZELIC M, RODERICK J E, O'DONNELL J A, et al. RIP kinase 1-dependent endothelial necroptosis underlies systemic inflammatory response syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(5):2064-2075.
- [31] LI J, MAO H, PAN Y, et al. Cyclin-dependent kinase 9 inhibition suppresses necroptosis and pyroptosis in the progress of endotoxemia[J]. *Inflammation*, 2020, 43(6):2061-2074.

- [32] XU Q, GUO J, LI X, et al. Necroptosis underlies hepatic damage in a piglet model of lipopolysaccharide-induced sepsis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 633830.
- [33] GU C, HOU C, ZHANG S. MiR-425-5p improves inflammation and septic liver damage through negatively regulating the RIP1-mediated necroptosis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(3): 299-308.
- [34] SUN P, ZHONG J, LIAO H, et al. Hepatocytes are resistant to cell death from canonical and non-canonical inflammasome-activated pyroptosis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(3): 739-757.
- [35] HUANG Y, ZANG K, SHANG F, et al. HMGB1 mediates acute liver injury in sepsis through pyroptosis of liver macrophages [J]. *Int J Burns Trauma*, 2020, 10(3): 60-67.
- [36] DENG M, TANG Y, LI W, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis [J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 740-753.
- [37] YANG W, TAO K, ZHANG P, et al. Maresin 1 protects against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting macrophage pyroptosis and inflammatory response [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 195: 114863.
- [38] LIU J, DU S, KONG Q, ZHANG X, et al. HSPA12A attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury through inhibiting caspase-11-mediated hepatocyte pyroptosis via PGC-1 α -dependent acyl-CoA oxidase expression [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2651-2667.
- [39] WANG G, JIN S, HUANG W, et al. LPS-induced macrophage HMGB1-loaded extracellular vesicles trigger hepatocyte pyroptosis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 337-348.
- [40] CHEN Y L, XU G, LIANG X, et al. Inhibition of hepatic cells pyroptosis attenuates CLP-induced acute liver injury [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5685-5695.
- [41] HASHEMI P, NOURI-VASKEH M, ALIZADEH L, et al. NETosis in ischemic/reperfusion injuries: An organ-based review [J]. *Life Sci*, 2022, 290: 120158.
- [42] O'BRIEN X M, BIRON B M, REICHNER J S. Consequences of extracellular trap formation in sepsis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(1): 66-71.
- [43] SAKURAI K, MIYASHITA T, OKAZAKI M, et al. Role for neutrophil extracellular traps (nets) and platelet aggregation in early sepsis-induced hepatic dysfunction [J]. *In Vivo*, 2017, 31(6): 1051-1058.
- [44] NOMURA K, MIYASHITA T, YAMAMOTO Y, et al. Citrullinated histone h3: Early biomarker of neutrophil extracellular traps in septic liver damage [J]. *J Surg Res*, 2019, 234: 132-138.
- [45] CAPELLETTI M M, MANCEAU H, PUY H, et al. Ferroptosis in liver diseases: An overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4908-4931.
- [46] WU S, YANG J, SUN G, et al. Macrophage extracellular traps aggravate iron overload-related liver ischaemia/reperfusion injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(18): 3783-3796.
- [47] CHEN Q, LIU L, NI S. Screening of ferroptosis-related genes in sepsis-induced liver failure and analysis of immune correlation [J]. *Peer J*, 2022, 10: e13757.
- [48] WEI S, BI J, YANG L, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e173.
- [49] LI J Y, REN C, WANG L X, et al. Sestrin2 protects dendrite cells against ferroptosis induced by sepsis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 834-846.

(收稿日期: 2022-08-22 修回日期: 2022-11-10)