

安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：原发性干燥综合征免疫原性细胞死亡关键基因筛选与验证
作者：郝婉婷, 吴文凤, 侯雷, 马武开, 杨鹏
收稿日期：2026-01-23
网络首发日期：2026-04-03
引用格式：郝婉婷, 吴文凤, 侯雷, 马武开, 杨鹏. 原发性干燥综合征免疫原性细胞死亡关键基因筛选与验证[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260403.1123.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

原发性干燥综合征免疫原性细胞死亡关键基因筛选与验证

郝婉婷¹, 吴文凤¹, 侯雷², 马武开², 杨鹏²

(¹贵州中医药大学第二临床医学院, 贵阳 550003; ²贵州中医药大学第二附属医院风湿免疫科, 贵阳 550003)

摘要 目的 利用多组学数据, 系统筛选并验证在原发性干燥综合征 (pSS) 中发挥重要作用的关键免疫原性细胞死亡 (ICD) 基因。**方法** 从基因表达数据库 (GEO) 中获取 pSS 患者 (131 例) 与健康对照 (29 例) 的基因表达谱 (GSE66795), 将其与已知的 ICD 核心基因集及 pSS 相关靶点取交集, 筛选候选基因。运用 CIBERSORT 算法分析样本的免疫细胞浸润特征; 结合分选 CD8⁺T 细胞亚群的转录组数据 (GSE93683) 进行表达验证。最后, 收集 10 例 pSS 患者及 4 名健康对照的唇腺组织和外周血样本, 通过 RT-qPCR 对关键基因进行实验验证。**结果** 共筛选出 7 个 ICD 差异表达基因与 pSS 交集基因 [胱天蛋白酶 1 (CASP1)、叉头框蛋白 P3 (FOXP3)、干扰素 γ (IFNG)、髓样分化因子 88 (MYD88)、Toll 样受体 7 (TLR7)、DEx/D/H 盒螺旋酶 58 (DDX58) 和干扰素诱导解旋酶 C 结构域 1 (IFIH1)]。免疫浸润分析显示, pSS 唇腺组织中初始 B 细胞与树突状细胞比例显著升高, 静息 NK 细胞及 M0 巨噬细胞比例降低 ($P < 0.05$)。CD8⁺T 细胞亚群转录组数据表明, IFIH1 在中央记忆型 CD8⁺T 细胞中表达显著升高 ($P < 0.05$)。RT-qPCR 实验验证显示, DDX58、IFIH1、CASP1 在 pSS 外周血白细胞及唇腺组织中表达均上调 (均 $P < 0.05$), IFNG 在外周血中表达升高而在唇腺中表达降低 ($P < 0.05$)。**结论** 本研究通过生物信息学与实验验证相结合的方法, 筛选并证实了 DDX58、IFIH1、CASP1、IFNG 是 pSS 中关键的 ICD 相关基因, 为深入理解 pSS 的免疫病理机制提供了新的候选靶点。

关键词 原发性干燥综合征; 免疫原性细胞死亡; 免疫细胞浸润; CD8⁺T 细胞亚群; DDX58; IFIH1; CASP1; IFNG

中图分类号 R 593.22

文献标识码 A

Immunogenic cell death-related key gene screening and validation in primary sjögren's

2026-01-23 接收

基金项目: 贵州中医药大学大学生创新创业训练计划项目 (编号: 贵中医大创合字 [2023] 06 号); 贵州省科技计划项目 (编号: 黔科合基础-ZK [2023] 一般 408); 贵州中医药大学第二附属医院“三航”人才培养工程科研人才项目 (编号: SHRC-KY2024002); 贵州省高等学校重点实验室建设项目 (编号: 黔教技 [2023] 017 号)

作者简介: 郝婉婷, 女, 硕士研究生;

杨鹏, 男, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: 1874660968@qq.com

syndrome

Hao Wanting¹, Wu Wenfeng¹, Hou Lei², Ma Wukai², Yang Peng²

(¹Department of Second Clinical Medical College, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003; ²Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003)

Abstract Objective To systematically screen and validate key immunogenic cell death (ICD)-related genes that play important roles in primary sjögren's syndrome (pSS) using multi-omics data. **Methods** Gene expression profiles of pSS patients and healthy controls (GSE66795, 131pSS patients/29 healthy controls) were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. Candidate genes were selected by intersecting these profiles with known ICD core gene sets and pSS-related targets. The CIBERSORT algorithm was used to analyze immune cell infiltration characteristics. Validation of gene expression was performed using transcriptomic data from sorted CD8⁺ T cell subsets (GSE93683). Finally, labial gland tissues and peripheral blood samples from 10 pSS patients and 4 healthy controls were collected, and key genes were experimentally validated by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). **Results** Seven intersecting genes from the ICD-differentially expressed genes (DEGs)-pSS intersection were identified [caspase 1 (*CASP1*), forkhead box P3 (*FOXP3*), interferon-gamma (*IFNG*), myeloid differentiation primary response 88 (*MYD88*), toll-like receptor 7 (*TLR7*), DExD/H-box helicase 58 (*DDX58*), and interferon induced helicase C domain 1 (*IFIH1*)]. Immune infiltration analysis showed that in pSS labial gland tissues, the proportions of naïve B cells and dendritic cells significantly increased, while the proportions of resting NK cells and M0 macrophages decreased ($P<0.05$). Transcriptomic data of CD8⁺T cell subsets indicated that *IFIH1* expression was significantly elevated in central memory CD8⁺T cells ($P<0.05$). RT-qPCR experimental validation revealed that *DDX58*, *IFIH1*, and *CASP1* were significantly upregulated in both peripheral blood leukocytes and labial gland tissues of pSS patients (all $P<0.05$), whereas *IFNG* expression increased in peripheral blood but decreased in labial gland tissues ($P<0.05$). **Conclusion** This study identified and confirmed *DDX58*, *IFIH1*, *CASP1*, and *IFNG* as key ICD-related genes in pSS through a combination of bioinformatics and experimental validation, providing new candidate targets for further understanding the immunopathological mechanisms of pSS.

Key words primary Sjögren's syndrome; immunogenic cell death; immune cell infiltration; CD8⁺ T cell subsets;*DDX58*; *IFIH1*; *CASP1*; *IFNG*

Fund programs College Student Innovation and Entrepreneurship Training Project in Guizhou University of

Traditional Chinese Medicine (No.GZMU-CHR-06[2023]); Scientific and Technological Project of Guizhou Province (No. Qiankehe-Basic-ZK[2023]General 408); "Three-Navigation" Talent Cultivation Project of the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine (No. SHRC-KY2024002); Key Laboratory Project in Universities of Guizhou Province (No. Qian Jiao Ji [2023] No. 017)

Corresponding author Yang Peng, E-mail: 1874660968@qq.com

原发性干燥综合征 (primary sjögren's syndrome, pSS) 是一种以淋巴细胞浸润外分泌腺为特征的系统性自身免疫性疾病。其发病机制复杂, 涉及遗传易感性、环境触发、先天性与适应性免疫应答异常等多个环节^[1-2]。近年研究^[3-4]表明, 免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 作为一种特殊的程序性细胞死亡形式, 在连接细胞应激损伤与系统性自身免疫启动中可能发挥桥梁作用。ICD 过程中释放的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 可激活抗原呈递细胞, 进而启动特异性 T 细胞免疫^[5-7]。理论上, 自身抗原持续暴露与伴随的 ICD 事件可能通过“自身抗原-DAMPs-干扰素”正反馈环路, 驱动 pSS 从局灶性腺体炎症向全身性自身免疫疾病演进。然而, 目前关于 ICD 核心分子在 pSS 病理进展中的系统筛选与验证研究仍较为有限, 尚缺乏基于多组学数据与实验验证相结合的分析。本研究旨在系统筛选并验证 pSS 中关键的 ICD 相关基因, 为深入解析 ICD 在 pSS 免疫病理机制中的作用提供实验依据和潜在治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 pSS 差异表达基因筛选

本研究所用基因表达数据来源于 NCBI-GEO 数据库。训练集为 GSE66795, 包含 131 例 pSS 患者及 29 名健康对照者的外周血样本。数据集基于 GPL10558 平台, 探针注释后, 剔除未匹配基因的探针; 若多个探针对应同一基因, 则取表达均值作为该基因的表达量。采用 R 4.3.0 软件 limma 包对 GSE66795 数据集进行差异表达分析。筛选标准为: $P < 0.05$ 且 $|\text{Log}_2 \text{FC}| > 1.5$ 。绘制火山图与热图, 可视化差异表达基因的表达模式及显著性。

1.2 ICD 相关基因集构建

通过系统检索近年文献^[8-9], 共纳入 55 个 ICD 相关核心基因, 包括 *CASP1*、*FOXP3*、*IFNG*、*TLR7*、*DDX58*、*IFIH1* 等, 用于后续交集分析。

1.3 pSS 疾病靶点获取

基于 GeneCards (<https://www.genecards.org>) 与 DisGeNET (<https://disgenet.cn>) 数据库, 以“Primary Sjögren's syndrome”为关键词检索并整合 1 380 个 pSS 相关靶点基因, 构建疾病基因集。

1.4 基因交集分析

利用 EVenN 在线工具 (<http://www.ehbio.com/test/venn/>) 构建差异表达基因、ICD 基因与 pSS 疾病靶点的

三圆韦恩图，提取三者交集基因，作为后续候选基因。

1.5 分选 CD8⁺ T 细胞亚群的转录组

GEO 数据集 GSE93683（含 6 例 pSS 患者与 6 名健康对照）用于分选 CD8⁺T 细胞亚群的转录组，涵盖 CD45RO⁺ memory、central memory、effector memory 及 naive CD8⁺T 细胞亚群。对候选基因在各亚群中的表达水平进行比较，采用 Mann-Whitney *U* 检验评估组间差异，显著性水平设为 $P<0.05$ 。

1.6 实验验证

1.6.1 研究对象

本研究纳入贵州中医药大学第二附属医院 10 例 pSS 患者与 4 名健康对照唇腺组织。pSS 诊断符合 2016 年 ACR/EULAR 分类标准，健康对照无自身免疫病史及口干眼干症状，近 3 个月内未使用影响腺体分泌药物。排除合并其他自身免疫病、感染性疾病、恶性肿瘤、妊娠或哺乳期女性及无法配合完成检测者。本研究方案经贵州中医药大学第二附属医院医学伦理委员会审查批准（批件号：KY20240101），所有受试者在参与研究前均签署了书面知情同意书。

1.6.2 RT-qPCR 验证

主要仪器与试剂：RNA 提取采用 TriQuick Reagent（北京索莱宝科技有限公司，货号：R1100），逆转录使用 Evo M-MLV RT Mix Kit（艾科瑞，AG11728），qPCR 采用 PerfectStart[®] Green qPCR SuperMix（北京全式金生物有限公司，货号：AQ602）。引物序列由上海生工合成。外周血白细胞分离：取新鲜抗凝血，经红细胞裂解液处理后，外周血白细胞分离：取新鲜抗凝血，按比例加入红细胞裂解液，混匀后冰上静置 10~15 min，4 °C、2 000 r/min 离心 5 min，弃上清液；沉淀加裂解液重悬，再次 4 °C、2 000 r/min 离心 5 min，弃上清液；用 PBS 洗涤 1 次（4 °C、2 000 r/min 离心 5 min），弃上清液，收集白细胞沉淀，-80 °C 保存备用。唇腺组织处理：新鲜唇腺组织标本于液氮中速冻后转移至 -80 °C 保存。RNA 提取与逆转录：取白细胞悬液或唇腺组织块，按 TriQuick 试剂说明书提取总 RNA，测定浓度后，使用 Evo M-MLV RT Kit 进行逆转录，反应体系与程序按照试剂说明书操作。qPCR 检测：使用 ABI QuantStudio 1 系统进行检测，以 β -actin 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算相对表达量。

1.7 统计学处理

所有数据分析均采用 R 4.3.0 与 GraphPad Prism 9.5.1 软件完成。两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 外周血白细胞差异表达基因筛选

基于 GEO 数据库 GSE66795 数据集，对 pSS 患者与健康对照者的外周血基因表达谱进行比较分析。共筛

选出 2 601 个差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 其中 1 200 个基因表达上调, 1 401 个基因表达下调 (图 1)。

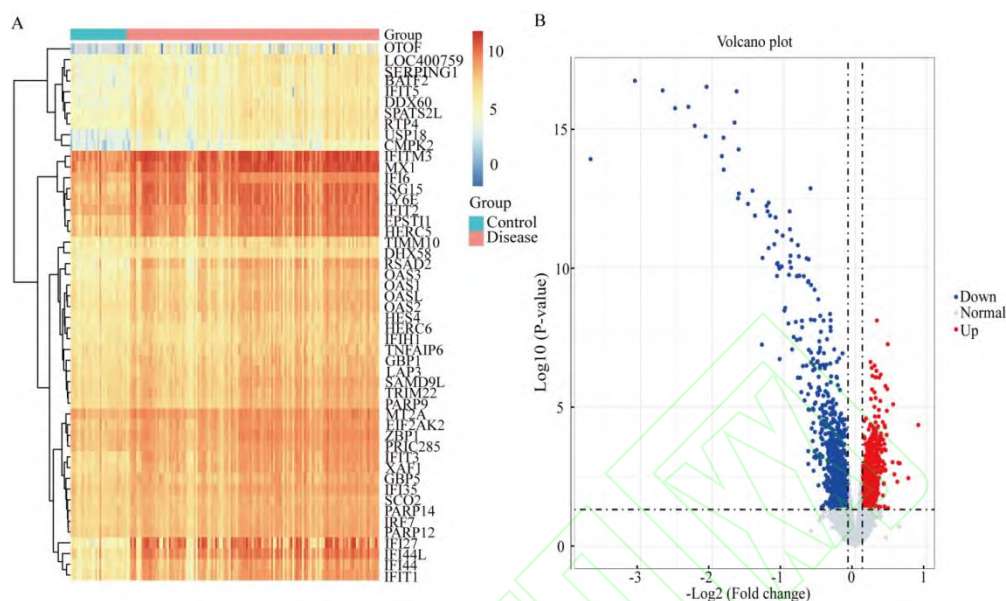


图 1 pSS 患者与健康对照外周血转录组差异分析

Fig.1 Differential transcriptomic analysis of peripheral blood between pSS patients and healthy controls

A: Clustered heatmap of DEGs; each row represents a gene, and each column represents a sample; colors from blue to red indicate expression levels from low to high (Z-score normalized); B: Volcano plot of DEGs; gray dots represent genes with no significant difference; red dots represent significantly upregulated genes ($\text{Log}_2\text{FC} > 1.5, P < 0.05$); blue dots represent significantly downregulated genes ($\text{Log}_2\text{FC} < -1.5, P < 0.05$).

2.2 ICD、DEGs 与 pSS 疾病靶点的交集分析

将 ICD 核心基因集、pSS 差异表达基因 (DEGs) 与 pSS 疾病相关靶点基因集进行交集分析, 韦恩图展示了三者之间的重叠关系。结果显示, 三者的交集共包含 7 个 “ICD-DEGs-pSS” 核心基因, 分别为胱天蛋白酶 (Caspase-1, *CASP1*)、叉头框蛋白 P3 (fork head box P3, *FOXP3*)、干扰素 γ (Interferon-gamma, *IFNG*)、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response, 88 *MYD88*)、Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, *TLR7*)、DExH 盒螺旋酶 58 (DExH-box helicase 58, *DDX58*) 和干扰素诱导解旋酶 C 结构域 1 (interferon induced with helicase C domain 1, *IFIH1*), 上述基因在 pSS 中均呈表达上调 (图 2)。

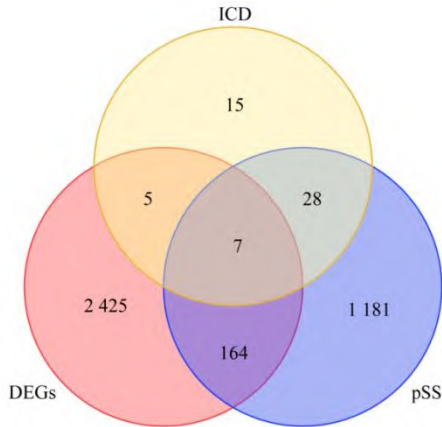


图 2 ICD、DEGs 与 pSS 疾病靶点的交集分析

Fig. 2 Intersection analysis of ICD, DEGs, and pSS disease targets

2.3 免疫细胞浸润分析

采用 CIBERSORT 算法对 pSS 患者与健康对照样本进行免疫细胞浸润分析。结果显示，pSS 患者免疫细胞组成发生显著变化（图 3）。具体表现为，初始 B 细胞 ($t=2.26, P=0.0115$) 与树突状细胞 ($t=4.52, P<0.0001$) 比例显著升高，而静息 NK 细胞 ($t=2.29, P=0.0233$) 与 M0 型巨噬细胞 ($t=2.19, P=0.0148$) 比例显著降低。上述结果提示 pSS 患者存在免疫微环境失衡。

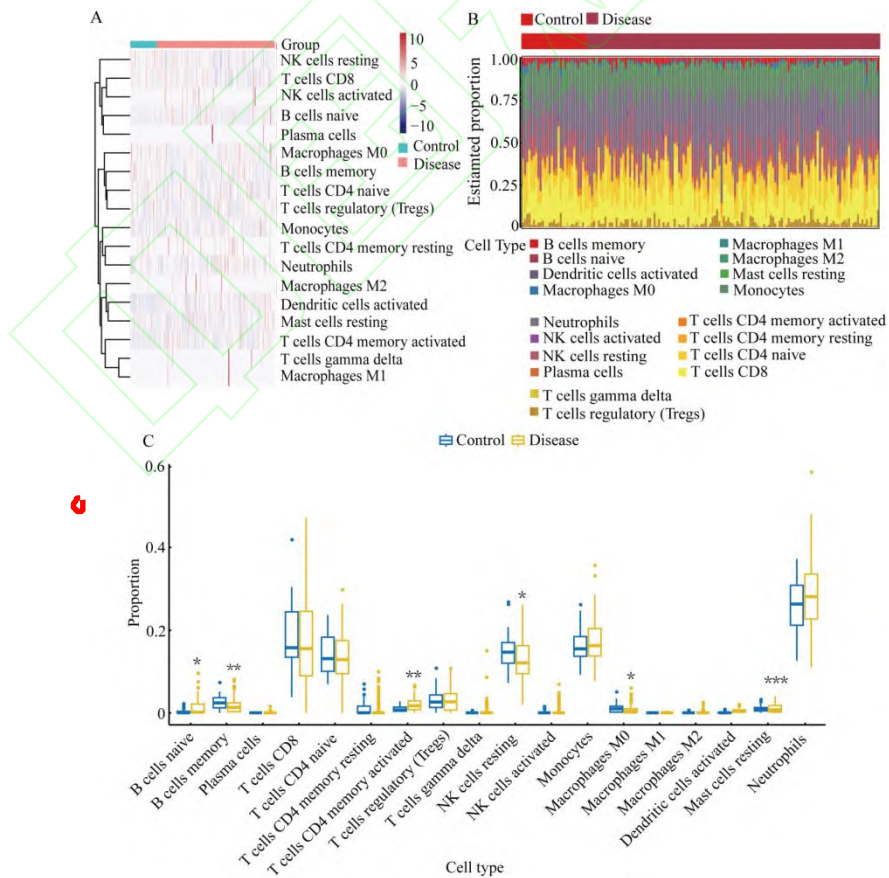


图 3 pSS 患者与健康对照免疫细胞浸润特征比较

Fig. 3 Comparison of immune cell infiltration characteristics between pSS patients and healthy controls

A: Stacked bar chart showing the relative proportions of 22 immune cell types in each sample; B: Heatmap comparing the relative proportions of 22 immune cell types between the two groups; C: Box plots comparing the relative proportions of 22 immune cell subsets between the two groups; data were presented as median and interquartile range; data were presented as median and interquartile range; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ vs Control group.

2.4 CD8⁺ T 细胞亚群的转录组分选

基于分选 CD8⁺T 细胞亚群的转录组数据 (GSE93683) 进行表达验证显示, 在 central memory CD8⁺T 细胞中, CASP1 表达水平高于健康对照 ($U=4.00, P=0.026$); 在 effector memory CD8⁺T 细胞中, FOXP3 表达升高 ($U=4.00, P=0.026$); 而在 naive CD8⁺T 细胞及 CD45RO-memory CD8⁺T 细胞中, 各候选基因表达差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 4)。

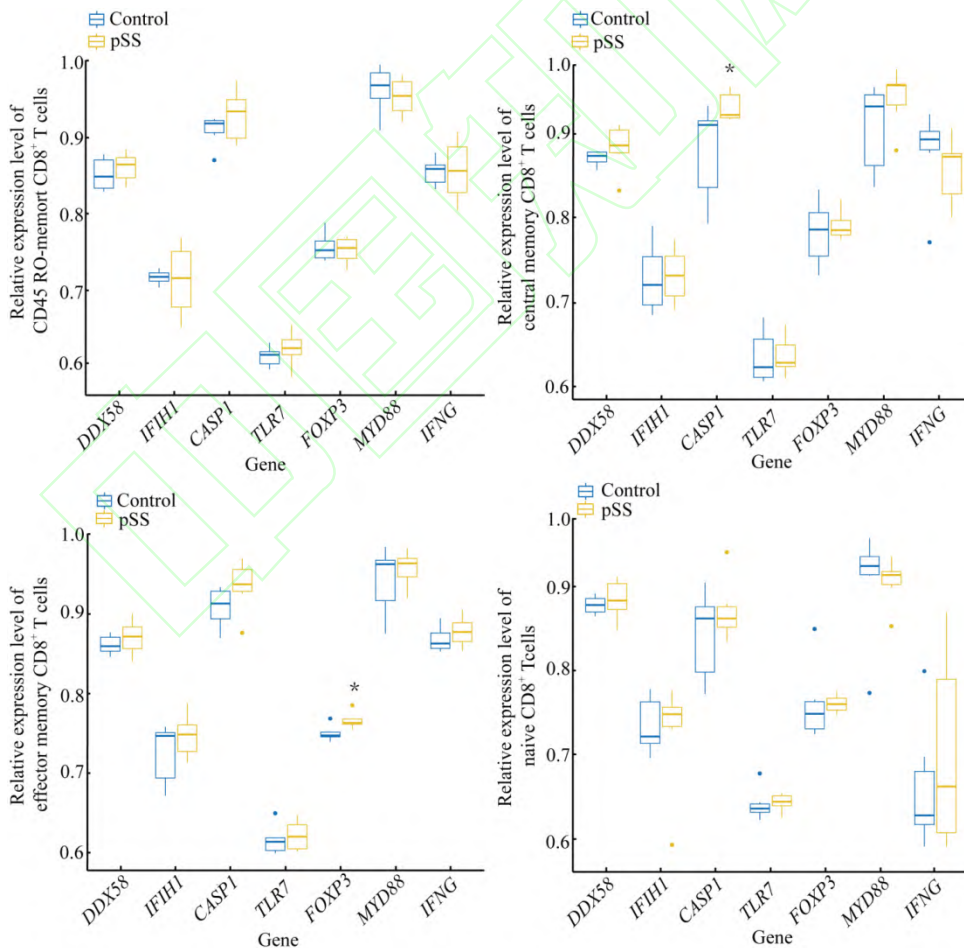


图 4 核心候选基因在健康对照与 pSS 患者不同 CD8⁺ T 细胞亚群中的表达水平

Fig. 4 Expression levels of core candidate genes in different CD8⁺ T cell subsets between healthy controls and pSS patients

* $P < 0.05$ vs Control group.

2.5 RT-qPCR 验证结果

RT-qPCR 检测结果显示, 在外周血白细胞中, pSS 组 *CASP1* ($U=4.00, P=0.023$)、*DDX58* ($U=0.00, P=0.002$) 及 *IFIH1* ($U=4.00, P=0.023$) 及 *IFNG* ($U=4.00, P=0.023$) 的表达水平均显著高于健康对照组。在唇腺组织中, pSS 组 *CASP1* ($U=4.00, P=0.044$)、*DDX58* ($U=0.00, P=0.004$) 及 *IFIH1* ($U=0.00, P=0.004$) 表达水平显著高于健康对照组, *IFNG* 表达水平显著低于健康对照组 ($U=4.00, P=0.044$) (图 5)。

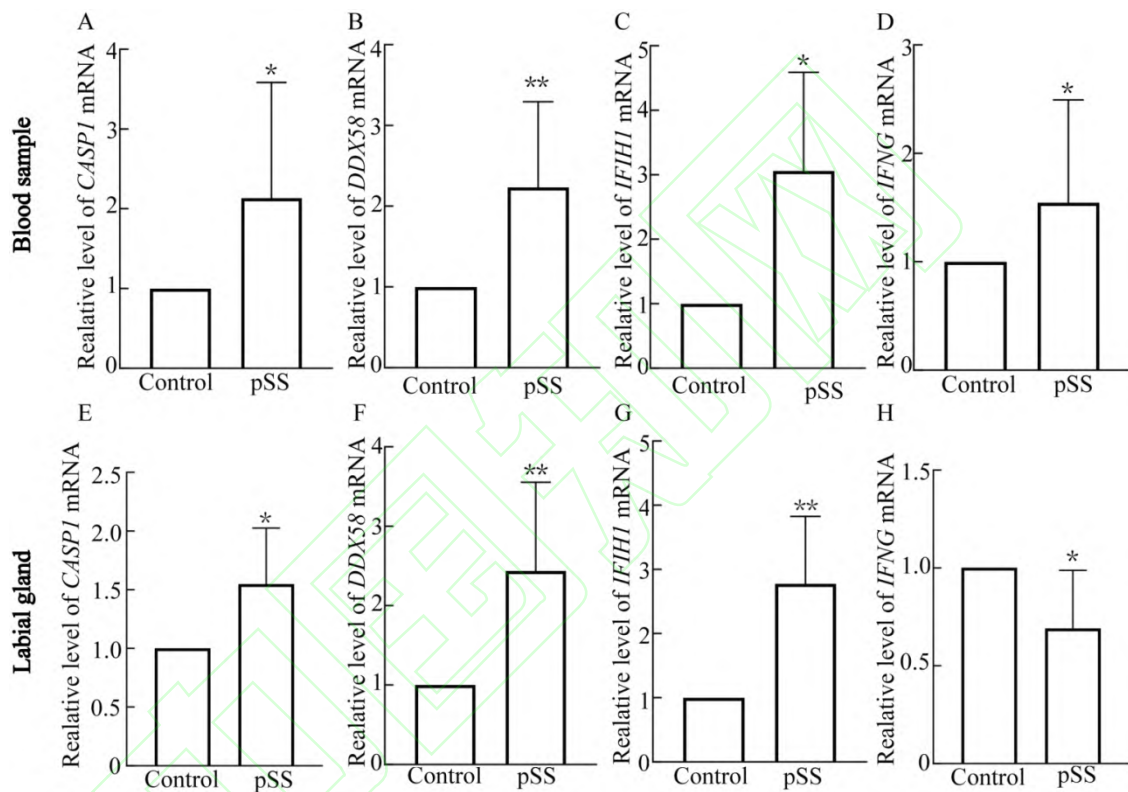


图 5 pSS ($n=10$) 与 HC ($n=4$) 核心基因 mRNA 的表达比较

Fig. 5 Comparison of mRNA expression of core genes between pSS ($n=10$) and control group ($n=4$)

A-D: The expression of the four genes in peripheral blood leukocytes; E-H: The expression in labial salivary gland tissues; data were presented as median and interquartile range; intergroup comparisons were performed using the Mann-Whitney U test; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ vs Control group.

3.讨论

本研究通过整合多组学数据与实验验证, 系统筛选并验证了 pSS 中与 ICD 密切相关的基因。分析结果显示, *DDX58*、*IFIH1*、*CASP1* 及 *IFNG* 在 pSS 患者外周血与局部组织中的表达呈现明显改变, 提示其在 pSS 病

理过程中可能发挥重要作用。本研究不仅识别了潜在的 ICD 相关调控基因，也为进一步探索 pSS 中“自身抗原-DAMPs-干扰素”环路提供了分子层面的实验依据。

DDX58 基因编码的 RIG-I（维甲酸诱导基因 I）以及由 *IFIH1* 基因编码的 MDA5（黑色素瘤分化相关基因 5），二者均为关键的胞质模式识别受体。在识别病毒 RNA 及内源性危险信号中起关键作用^[10-11]。本研究结果显示，二者在外周血与唇腺组织中均显著上调，提示 pSS 中可能存在持续的核酸感知通路的异常激活。二者均可通过下游 STING 通路诱导 I 型干扰素的产生，进而启动并放大自身免疫应答^[12]。这与本研究中 *IFNG* 在外周血中的高表达现象相吻合，提示全身性干扰素信号的持续激活可能是 pSS 系统性表现的重要驱动因素。然而，值得注意的是，*IFNG* 在唇腺组织中表达反而下调，这可能与局部免疫微环境中负反馈调节、细胞亚群分布差异或组织特异性降解机制有关，具体机制值得进一步探讨。

CASP1 作为炎症小体活化的关键执行分子，在 ICD 过程中直接参与 gasdermin D 的切割及白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-18 (IL-18) 等促炎因子的成熟释放^[13-14]。本研究中 *CASP1* 在 pSS 患者两种组织中均显著高表达，提示炎症小体通路在 pSS 的 ICD 事件及局部组织损伤中被异常激活。其释放的 DAMPs，如高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1)、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 等可进一步激活抗原呈递细胞，形成“组织损伤-ICD-免疫活化”的恶性循环^[15-16]。这为理解 pSS 从局灶性腺体炎症向系统性自身免疫发展的机制提供了新的视角。

免疫浸润分析结果显示 pSS 唇腺组织中初始 B 细胞与树突状细胞比例升高，提示局部抗原提呈与 B 细胞活化增强。而静息 NK 细胞与 M0 巨噬细胞比例下降，则可能反映了免疫微环境向促炎状态的转变。值得注意的是，基于分选 CD8⁺T 细胞亚群的转录组分析发现，*CASP1* 在 central memory CD8⁺T 细胞中显著高表达，提示该亚群可能在 pSS 中通过炎症小体通路参与自身免疫反应的维持与记忆性应答，这一发现为理解 CD8⁺T 细胞在 pSS 中的作用提供了新的线索。结合前述分子水平的发现，*DDX58*、*CASP1* 及 *IFIH1* 在全身及局部组织中表达的一致性上调，可能在 pSS 全身及局部病理过程中发挥协同作用；而 *IFNG* 在血液与腺体组织中的表达差异，则提示其在系统性免疫激活与局部免疫调控中可能具有不同功能。这些分子与细胞层面的改变共同揭示了 pSS 免疫病理机制的复杂性。

本研究采用生物信息学、免疫细胞分析、转录组验证及实验检测相结合的多层次研究策略，有效识别了传统单一方法可能遗漏的关键基因。这种“数据驱动-实验验证”的研究模式，有助于在复杂疾病背景下识别组织特异性的治疗靶点。然而，该研究仍存在一定的局限性：首先，RT-qPCR 验证样本量相对有限，未来需扩大样本进一步确认表达谱的稳定性与临床相关性；其次，本研究侧重于基因表达层面的描述，尚未通过功能实验（如基因敲减、过表达等）验证上述基因在 ICD 及 pSS 病理中的直接作用；此外，研究中使用的转录组数据主要来源于外周血，尽管结合了唇腺组织验证，但不同组织、不同疾病阶段的表达异质性仍需进一步解析。

综上, 本研究识别并验证了 *DDX58*、*IFIH1*、*CASP1* 及 *IFNG* 作为 pSS 中关键的 ICD 相关基因, 提示 *DDX58*/RIG-I 与 *IFIH1*/MDA5 介导的核酸感知通路可能通过诱导干扰素信号, 与 *CASP1* 相关的炎症小体通路协同参与疾病进展。*IFNG* 在全身与局部表达的不一致性, 凸显了 pSS 免疫调控的空间复杂性。未来研究应进一步开展功能实验与临床队列分析, 明确上述基因在 ICD 诱导、干扰素信号调控及组织损伤中的具体机制, 并探索其在 pSS 诊断及靶向治疗中的应用潜力。

参考文献

- [1] Perricone C, Bruno L, Cafaro G, et al. Sjogren' s syndrome: everything you always wanted to know about genetic and epigenetic factors[J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(12): 103673. doi:10.1016/j.autrev.2024.103673.
- [2] Imgenberg-Kreuz J, Rasmussen A, Sivils K, et al. Genetics and epigenetics in primary Sjögren' s syndrome[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(5): 2085-98. doi:10.1093/rheumatology/key330.
- [3] Vaes R D W, Hendriks L E L, Vooijs M, et al. Biomarkers of radiotherapy-induced immunogenic cell death[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 930. doi:10.3390/cells10040930.
- [4] Janssens S, Rennen S, Agostinis P. Decoding immunogenic cell death from a dendritic cell perspective[J]. *Immunol Rev*, 2024, 321(1): 350-70. doi:10.1111/imr.13301.
- [5] Brieske C, Lamprecht P, Kerstein-Staehle A. Immunogenic cell death as driver of autoimmunity in granulomatosis with polyangiitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1007092. doi:10.3389/fimmu.2022.1007092.
- [6] Leinardi R, Longo Sanchez-Calero C, Huaux F. Think beyond particle cytotoxicity: when self-cellular components released after immunogenic cell death explain chronic disease development[J]. *Front Toxicol*, 2022, 4: 887228. doi:10.3389/ftox.2022.887228.
- [7] Frank D, Vince J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 99-114. doi:10.1038/s41418-018-0212-6.
- [8] Zeng H, Jiang Q, Zhang R, et al. Immunogenic cell death signatures from on-treatment tumor specimens predict immune checkpoint therapy response in metastatic melanoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 22872. doi:10.1038/s41598-024-74636-6.
- [9] Xu M, Lu J H, Zhong Y Z, et al. Immunogenic cell death-relevant damage-associated molecular patterns and sensing receptors in triple-negative breast cancer molecular subtypes and implications for immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 870914. doi:10.3389/fonc.2022.870914.
- [10] Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases[J]. *Autophagy*, 2020,

16(1): 3-17. doi:10.1080/15548627.2019.1603547.

- [11] Guney M H, Nagalekshmi K, McCauley S M, et al. IFIH1 (MDA5) is required for innate immune detection of intron-containing RNA expressed from the HIV-1 provirus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(29): e2404349121. doi:10.1073/pnas.2404349121.
- [12] Jabłońska A, Świerzko A S, Studzińska M, et al. Insight into the expression of RIG-I-like receptors in human third trimester placentas following *ex vivo* cytomegalovirus or vesicular stomatitis virus infection[J]. Mol Immunol, 2020, 126: 143-52. doi:10.1016/j.molimm.2020.08.001.
- [13] 谭亚楠, 蒋格格, 金莉, 等. CMPK2 通过 NLRP3 促进系统性红斑狼疮患者 CD4⁺T 细胞焦亡[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(12): 2215-21. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.021.
- [13] Tan Y N, Jiang G G, Jin L, et al. CMPK2 promotes CD4⁺T cell pyroptosis *via* NLRP3 in systemic lupus erythematosus[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(12): 2215-21. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.021.
- [14] Li S, Sun Y, Song M, et al. NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression[J]. JCI Insight, 2021, 6(23): e146852. doi:10.1172/jci.insight.146852.
- [15] Qiu H, Shao Z, Wen X, et al. HMGB1/TREM2 positive feedback loop drives the development of radioresistance and immune escape of glioblastoma by regulating TLR4/Akt signaling[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 688. doi:10.1186/s12967-024-05489-w.
- [16] Chen Q, Zhang Z, Xiang N, et al. HMGB1 couples LEF1 to regulate B cell immunity[J]. JCI Insight, 2025, 10(18): e187002. doi:10.1172/jci.insight.187002.