

生物信息学方法筛选 IL-3 和 IL-3+SCF 诱导的小鼠骨髓来源肥大细胞的差异表达基因及相关信号通路分析

曹 君¹, 金婕妤¹, 张 胜¹, 乔龙威², 梁玉婷¹ (1. 苏州大学附属第一医院临床检测中心, 江苏苏州 215006; 2. 南京医科大学附属苏州市立医院生殖与遗传中心, 江苏苏州 215000)

摘要: **目的** 通过生物信息学方法分析 IL-3 和 IL-3+ 干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 诱导的小鼠骨髓来源肥大细胞 (bone marrow-derived mast cells, BMMCs) 的差异表达基因及相关信号通路, 为肥大细胞 (mast cell, MC) 的体外培养和功能学研究提供基础。**方法** 从 GEO 数据库下载 IL-3 和 IL-3+SCF 诱导的 BMMCs 的基因表达数据集 GSE35332, 采用 R 软件分析差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 使用在线工具 DAVID 数据库对 DEGs 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 功能富集分析。采用 STRING 在线软件分析 DEGs 的蛋白相互网络。通过 Cytoscape 软件的 MCODE 插件筛选枢纽基因。**结果** 通过 R 软件分析数据集 GSE35332, 共筛选出 1 339 个 DEGs, 其中上调基因 723 个, 下调基因 616 个。通过 Cytoscape 软件的 MCODE 插件共筛选出 6 个枢纽基因, 分别为 Psmd8, Psmd6, Psmd14, Psmc4, Psma6 和 Psma3。GO 和 KEGG 分析显示枢纽基因主要集中在蛋白质水解、MHC I 类分子呈递的抗原提呈和加工、泛素依赖性蛋白质分解代谢过程及 Epstein-Barr 病毒感染等相关通路。**结论** 本研究基于 GEO 数据库通过生物信息学方法, 发现两种模式下诱导的小鼠 BMMCs 基因表达谱存在明显差异, 同时发现 6 个枢纽基因参与泛素依赖性蛋白分解过程, 为更深入研究 MC 体外培养和功能提供帮助。

关键词: 肥大细胞; 干细胞因子; 差异表达基因; 生物信息学

中图分类号: R-332 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-016-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.004

Screening of IL-3 and IL-3+SCF Induce Differentially Expressed Genes and Signaling Pathways in Bone Marrow-derived Mast Cells Based on Bioinformatics

CAO Jun¹, JIN Jieyu¹, ZHANG Sheng¹, QIAO Longwei², LIANG Yuting¹ (1. Clinical Laboratory Center, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Center for Reproduction and Genetics, Suzhou Municipal Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

Abstract: **Objective** To identify the differentially expressed genes and pathways of bone marrow-derived mast cells (BMMCs) of mice induced by IL-3 and IL-3+stem cell factor (SCF) using bioinformatics analysis, which may provide a foundation for in vitro culture and functional study of mast cells (MC). **Methods** The matrix data of GSE35332 dataset in IL-3 and IL-3+SCF induced BMMCs was downloaded from the GEO database, and the R software was applied to screen differentially expressed genes (DEGs). The gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of DEGs were performed based on the online tool DAVID database. The protein interaction network was constructed by STRING database and hub genes were screened through MCODE plugin of the Cytoscape software. **Results** The GSE35332 data set was analyzed by R software, and 1 339 DEGs were screened, including 723 up-regulated genes and 616 down-regulated genes. A total of 6 hub genes were screened through the MCODE plugin of Cytoscape software, namely Psmd8, Psmd6, Psmd14, Psmc4, Psma6 and Psma3. GO and KEGG analysis showed that the hub genes were concentrated in proteolysis, antigen processing and presentation of exogenous peptide antigen via MHC class I, proteasome-mediated ubiquitin-dependent protein catabolism process, and Epstein-Barr virus infection. **Conclusion** This study found that there were significant differences in BMMCs gene expression profiles in mice induced by two modes and 6 hub genes participated in ubiquitin-dependent protein decomposition process through bioinformatics based on the GEO database, providing help for further research on MC vitro culture and function.

Keywords: mast cells; stem cell factor; differentially expressed genes; bioinformatics

基金项目: 国家自然科学基金 (81901632): Mc-Exo 通过 DCN 胞间转移调控气道平滑肌细胞表型转化在哮喘中的作用及研究机制; (82001576): 基于孕妇 cfDNA 特征分析在自发性早产启动中的作用及机制研究。

作者简介: 曹君 (1987-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 免疫学, E-mail: caojun198729@163.com。

通讯作者: 梁玉婷, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 肥大细胞及过敏性疾病, E-mail: liangyuting666@126.com。

肥大细胞 (mast cell, MC) 是造血干细胞起源的组织区域免疫细胞, 由于胞浆中储存广泛的介质及表面表达多种受体, 除参与 I 型超敏反应外, 其在许多炎症性疾病、组织重塑和抗肿瘤免疫反应中也发挥重要作用^[1-2]。目前, 针对 MC 在其相关疾病的病理生理学的研究主要是通过细胞模型及动物模型来获得。常用的 MC 系包括人未成熟 MC 系 (HMC-1)、人 MC 系 (LAD2)、小鼠 MC 系 (MC/9, P815) 和大鼠嗜碱性粒细胞系 (RBL-2H3) 等。但这些细胞株有些缺乏成熟肥大细胞的表面特征性分子 (Fc ϵ RI) 或活化能力, 有些增殖缓慢, 不能完全满足体外实验要求^[3-4]。相比之下, 原代培养的小鼠骨髓来源的 MC (bone marrow-derived mast cells, BMMCs) 具备成熟 MC 的特性, 更适合体外研究 MC 的功能。目前, 体外培养的 MC 都是在添加生长因子的培养基上获得的。白细胞介素-3 (interleukin-3, IL-3) 是最初研究中发现的支持 MC 生长发育的生长因子之一, 具有刺激骨髓干细胞向 MC 增殖与分化的功能。但随后的研究发现, 单独 IL-3 培养的 BMMC 可表达 Fc ϵ RI, 结合 IgE, 但形成颗粒很少^[5]。干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 又称为 CD117/c-Kit 受体的配体, 在 MC 增殖、趋化、黏附、存活以及活化过程中发挥重要作用^[2]。Lantz 和 Huff 的研究证实^[6], SCF 和 IL-3 联合培养 3 天后, 小鼠 BMMCs 的表面表达 Fc ϵ RI 并开始形成分泌颗粒。由此可见, 单独 IL-3 与 SCF 和 IL-3 联合培养的小鼠 BMMCs 是存在差异的。大量的研究表明, MC 活化后释放其预先储存在分泌颗粒中的各种介质, 这些介质涉及 MC 在不同情况下表现出的不同功能。而这些介质的具体特征又由 MC 发育和成熟的微环境所决定^[7]。因此, 研究 IL-3 与 IL-3+SCF 分别诱导的小鼠 BMMCs 的差异性, 将有助于其功能学的研究。近年来, 基因测序技术与生物信息学分析结合的研究方法已经广泛应用于各种疾病的研究中, 筛选出与疾病鉴定或预后相关的基因, 为疾病的治疗提供新的治疗靶点^[8-10]。但是, 很少有研究应用生物信息学分析来鉴定和分析 IL-3 与 IL-3+SCF 分别诱导小鼠 BMMCs 的差异表达基因。本研究旨在通过基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 分析单独 IL-3 诱导的 BMMCs 与 IL-3+SCF 共同诱导的 BMMCs 的差异表达基因, 并对其进行富集分析, 筛选枢纽基因, 为进一步阐明 MC 在相关疾病中的发病机制和潜在治疗靶点提供方向。

1 材料与方法

1.1 数据来源 从 Gene Expression Omnibus (GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 数据库下载 SCF

诱导小鼠骨髓细胞向 MC 分化的基因表达数据集 GSE35332, 该芯片采用 GPL1261 平台, 包括 IL-3 诱导 BMMCs 和 IL-3+SCF 共同诱导 BMMCs 的基因表达矩阵, 两组各 6 个生物学重复。

1.2 GEO 数据标准化及差异表达基因的筛选 采用 R 软件 (4.0.2 版本) limma 包对数据进行标准化及差异基因筛选, 以 $|\log\text{fold change (FC)}| > 512$, $\text{adjusted } P < 0.001$ 为筛选条件, 符合此标准的被认为是差异表达的基因 (differentially expressed gene, DEGs)。利用 R 软件包绘制火山图和聚类分析图。

1.3 差异基因信号通路及生物学功能分析 运用 DAVID (Version 6.8, <http://david.ncifcrf.gov>) 在线工具进行基因本体 (gene ontology, GO) 的功能分析及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。通过 GO 功能分析将 DEGs 功能注释分为生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 及分子功能 (molecular function, MF); KEGG 通路富集分析对 DEGs 信号通路进行总结, 以明确 DEGs 在小鼠骨髓细胞向 MC 诱导分化过程中的作用, 为 MC 功能研究提供理论依据。相关柱状图采用 GraphPad Prism 6.0 进行作图。

1.4 DEGs 对应的蛋白质互作网络及枢纽基因的获取 利用 String (<http://string-db.org>) 在线工具以互作评分为 0.98 对 DEGs 构建蛋白质互相作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图。采用 Cytoscape 3.8.0 软件对 PPI 结果进行可视化展示。利用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件进行功能模块分析, 以 Degree cutoff = 2, Node score cutoff = 0.2, K-score = 2, Max. depth = 100 为标准筛选出 PPI 中的显著模块, 运用 DAVID 在线工具对模块中重要的基因进行功能富集。

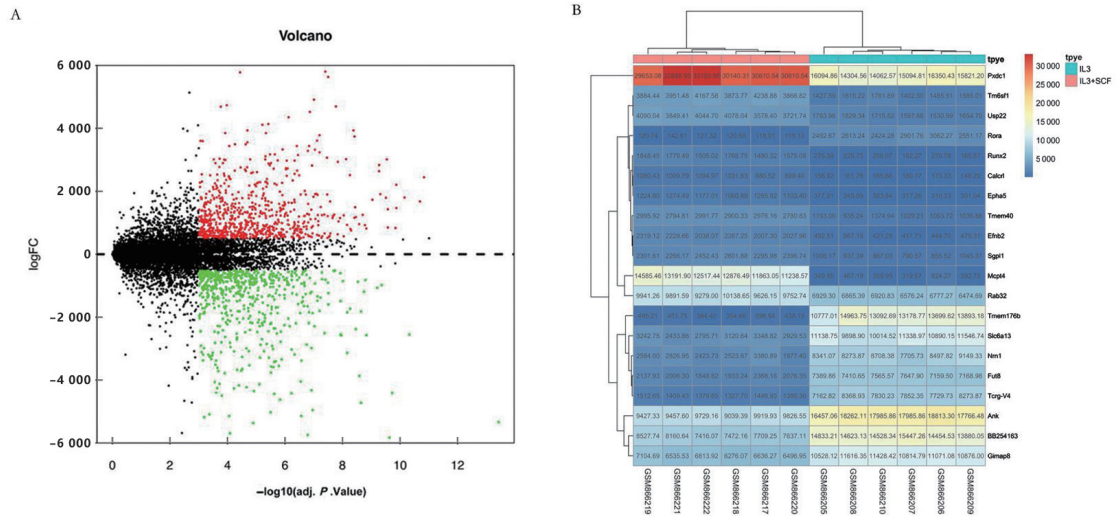
2 结果

2.1 GEO 数据标准化及 DEGs 的筛选 我们采用 limma 包对 GSE35332 数据集进行标准化, 标准化后每个样本的表达水平相似。在 IL-3 和 IL-3+SCF 诱导小鼠骨髓细胞分化为 MC 的两组数据中以 $|\log\text{fold change (FC)}| > 512$, $\text{adjusted } P < 0.001$ 为筛选标准共鉴定到 1 339 个 (723 个上调和 616 个下调) DEGs, 见图 1。

2.2 DEGs 的 GO 和 Pathway 富集分析 通过 DAVID 在线工具对 IL-3 和 IL-3+SCF 诱导小鼠骨髓细胞分化为 MC 的两组数据的 DEGs 进行功能富集。见表 1。表 1 中呈现了前 5 个 GO 条目, GO-BP 条目中, 上调的 DEGs 主要富集在脂质代谢过程、质子运输、小 G 蛋白介导的信号转导、蛋白质转运和

骨化调节介导的信号传导通路。下调的 DEGs 主要参与核糖体的生物合成、端粒酶 RNA 定位于 Cajal 小体的正调控、T 细胞分化、氧化应激反应和 NIK/NF- κ B 信号通路的调节。在 GO-CC 条目中, 上调

的 DEGs 主要位于在细胞外的外泌体、质膜及胞浆等, 而下调的 DEGs 主要富集在胞浆、胞核及内质网等。而 GO-MF 则主要富集在蛋白质结合力、核酸结合力及钙粘蛋白结合参与细胞-细胞黏附等。



A: 差异表达基因的火山图。红色, 显著上调基因; 绿色, 显著下调基因。B: 差异表达前 20 位基因的热图。

图 1 DEG 表达谱火山图

DEGs 的 GO 分析 (Top 5)

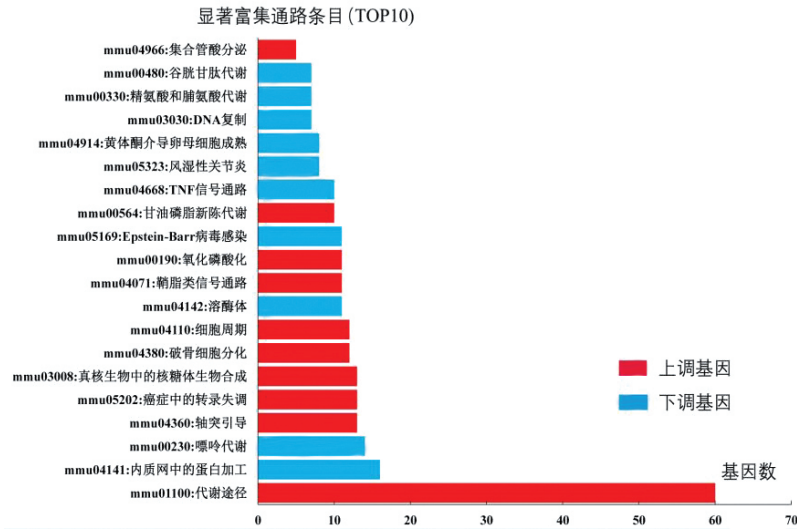
表 1

基因类型	GO 条目	GO 编号	作用功能与部位	基因数	P 值
上调基因	GO-BP 条目	GO:0006629	脂质代谢过程	32	4.84×10^{-5}
		GO:0015992	质子运输	10	7.05×10^{-5}
		GO:0007264	小 G 蛋白介导的信号传导	20	1.57×10^{-4}
		GO:0015031	蛋白转运	36	2.26×10^{-4}
		GO:0030278	骨化调节	6	2.33×10^{-4}
	GO-CC 条目	GO:0070062	细胞外的外泌体	170	3.28×10^{-21}
		GO:0016020	质膜	327	9.32×10^{-21}
		GO:0005925	粘着斑	47	6.44×10^{-15}
		GO:0005737	细胞质	281	8.81×10^{-11}
		GO:0005829	细胞溶质	93	6.35×10^{-7}
	GO-MF 条目	GO:0005515	蛋白结合力	177	1.42×10^{-7}
		GO:0098641	钙粘蛋白结合参与细胞间黏附	24	1.53×10^{-5}
		GO:0005525	GTP 结合蛋白	28	4.73×10^{-5}
		GO:0035091	磷脂酰肌醇结合	12	7.87×10^{-5}
		GO:0008289	脂质结合	21	2.33×10^{-4}
	GO-BP 条目	GO:0042254	核糖体生物合成	11	1.39×10^{-4}
		GO:1904874	端粒酶 RNA 定位于 Cajal 小体的正调控	5	5.6×10^{-4}
		GO:0030217	T 细胞分化	7	7.47×10^{-4}
		GO:0006979	氧化应激反应	12	9.52×10^{-4}
		GO:1901222	NIK/NF- κ B 信号通路的调节	4	9.83×10^{-4}
下调基因	GO-CC 条目	GO:0005737	细胞质	256	1.15×10^{-15}
		GO:0005634	细胞核	229	1.19×10^{-12}
		GO:0005730	核仁	50	7.11×10^{-8}
		GO:0005654	细胞浆	85	8.28×10^{-7}
		GO:0005788	内质网	12	7.07×10^{-5}
	GO-MF 条目	GO:0044822	poly(A) RNA 结合力	69	3.16×10^{-10}
		GO:0000166	核酸结合力	89	1.00×10^{-6}
		GO:0005515	蛋白结合力	151	3.21×10^{-5}
		GO:0005524	ATP 结合力	65	2.64×10^{-4}
		GO:0004386	解螺旋酶活性	12	8.34×10^{-4}

注: GO: 基因本体, BP: 生物学过程, CC: 细胞定位, MF: 分子功能。

KEGG 通路富集分析显示,上调的 DEGs 富集在代谢途径、轴突引导及细胞周期等,而下调的

DEGs 主要富集在溶酶体、细胞周期、Epstein-Barr 病毒感染和内质网中,见图 2。

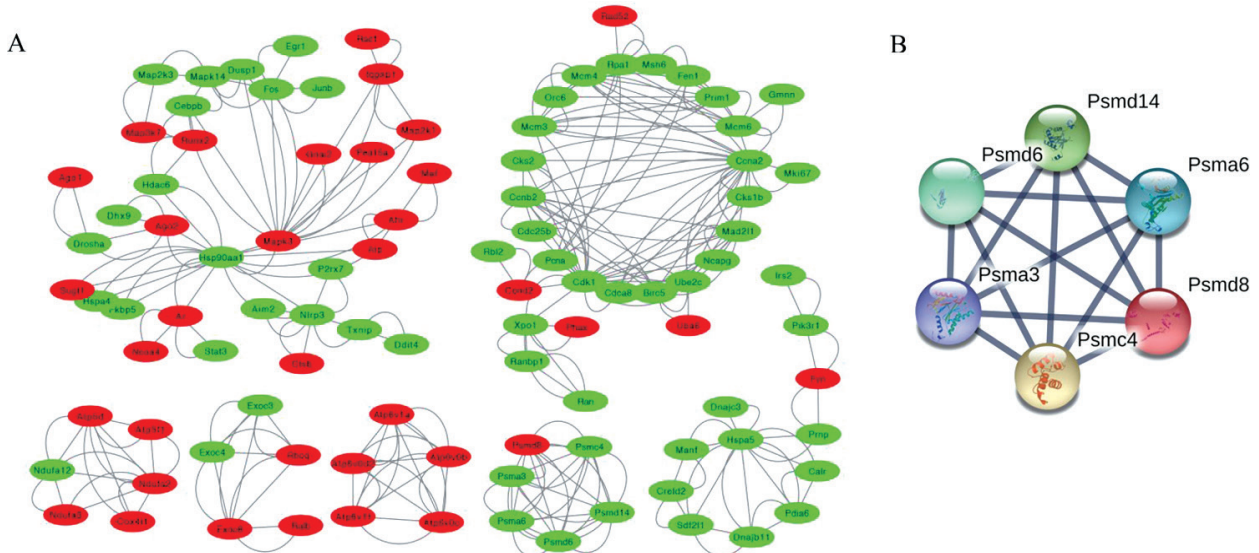


DEGs 功能和信号通路富集条目均展示在相应的 Y 轴上。

图2 DEGs 的 KEGG 富集分析

2.3 关键基因筛选 鉴于筛选出的 DEGs 较多,我们按 PPI 评分 > 0.98 构建 PPI 网络,见图 3A。通过 Cytoscape 软件对 PPI 网络图进行可视化显示,共得到 163 个节点和 334 条边,其中红色节点表示上调基因,绿色节点表示下调基因。进一步对 DEGs 的 PPI 网络进行模块,见图 3B 分析,总

分排名前 6 位的关键基因分别是 Psmd8, Psmd6, Psmd14, Psmc4, Psma6 和 Psma3。对枢纽基因进行 GO-BP 和 KEGG 通路富集分析,主要集中在蛋白质水解、MHC I 类分子介导的抗原提呈和加工、泛素依赖性蛋白质分解代谢过程及 EB 病毒感染等相关通路。



A. PPI 网络图。红色,上调基因;绿色,下调基因。B. 关键基因 PPI 图。

图3 DEGs 蛋白互作及模块分析

3 讨论

肥大细胞 (MC) 作为机体免疫防御的第一道屏障,主要分布于皮肤的皮下和黏膜的上皮层沿血管和神经纤维排列,在各种生理和病理过程中发挥重要作用^[11]。1879 年,MC 首次被 EHRlich P 描述^[12],但它们的起源在近一个世纪以来一直存在争议。近年来,研究者在不断地对 MC 起源的认

知进行补充和修正。2018 年,曹雪涛^[13]院士团队和 GENTEK^[14]团队在 Immunity 期刊连发两文,揭示了小鼠皮肤 MC 来源于卵黄囊而黏膜 MC 来源于骨髓造血干细胞。由此得知,不同部位定居的 MC 的起源和发育途径也会不同。从造血干细胞到 MC 的具体分化轨迹是 MC 研究领域长期关注的科学问题。目前,对 MC 分化轨迹的描述较为全面的依然

是其骨髓起源。IL-3 是促进小鼠 MC 分化作用最强的因子, 在 MC 分化早期发挥重要作用。SCF 是维持 MC 生存并促进其增殖的重要细胞因子。研究表明, SCF 也能协助 IL-3 介导的 MC 分化, 在 MC 成熟晚期较 IL-3 发挥更重要的作用^[15]。体外实验表明, IL-3 和 SCF 联用可促进 MC 膜上 IgE 高亲和受体 Fc ϵ RI 的表达和胞内嗜碱颗粒的形成^[16]。虽然大部分的研究认为 SCF 可以诱导 MC 的增殖和分化^[17-18], 但也有人认为 MC 的增殖分化不完全依赖于 SCF。在 SCF 基因敲除小鼠模型中, 给予 IL-3 就能够逆转因 SCF 基因缺失而导致的 MC 缺失^[12]。这些研究结果提示, 单独 IL-3 或 / 和 SCF 诱导小鼠骨髓干细胞分化成 MC 的功能可能存在差异性。LTO 等^[19] 研究者发现, IL-3+SCF 诱导的 BMMCs 因其长期暴露于含有 SCF 的微环境中, Fc ϵ RI 介导的 MC 脱颗粒显著降低, 而单独 IL-3 诱导的 BMMCs 则无此现象。他们通过基因表达芯片发现, Hck 基因在 SCF 诱导的 BMMCs 中表达下调, 表明 SCF 已影响了 BMMCs 的表型。LTO 等^[19] 人在研究中仅证实了 Hck 基因在 SCF 诱导的 BMMCs 中表达下调, 与 BMMCs 脱颗粒降低相关, 但此现象也有可能是其他基因修饰导致的, 因此深入探讨 IL-3 和 IL-3+SCF 两种模式培养的 BMMCs 的差异表达基因, 为 MC 功能研究提供有力证据。

本研究基于 GEO 数据库对 SCF 诱导小鼠骨髓细胞向 MC 分化的基因表达数据集 GSE35332 进行分析, 以 $|\log\text{fold change (FC)}| > 512$, adjusted $P < 0.001$ 为筛选标准, 共筛选出 1 339 个 DEGs (图 1A), 其中 723 个为上调基因, 616 个为下调基因, 前 20 个 DEGs 以表达热图显示, 见图 1B。我们通过 R 软件对数据集进行 DEGs 分析时发现, 当该数据集以 $|\log\text{fold change (FC)}| > 2$ 或 4 为筛选标准时, 获得的 DEGs 过多, 且差异倍数相差较大, 过多的 DEGs 在后续分析相关通路时会产生巨大冗余数据。经多次比较, 最终以 $|\log\text{fold change (FC)}| > 512$, adjusted $P < 0.001$ 为筛选标准。MC 在分化发育过程中, 极易受局部微环境的影响, ITO 等^[19] 人将小鼠造血干细胞在 IL-3 和 IL-3+SCF 两种微环境作用, 势必会诱导出不同基因表达的 BMMCs, 而 MC 的分化发育过程易受多种细胞因子尤其是 SCF 的影响^[16], 这也可解释本研究筛选出的大量差异倍数较大的 DEGs。

随后, 我们通过 DAVID 数据库分析发现这些 DEGs 与蛋白质转运、代谢途径、细胞周期及 NIK/NF- κ B 信号通路的调节等密切相关 (表 1)。研究表明, NF- κ B 家族的转录因子与多种重要生物过程密切相关, 他们可激活数百个基因参与细胞凋亡、

增殖、先天性和适应性免疫以及炎症反应^[20]。有研究表明, I κ B 激酶复合物可以通过 IgE 的高亲和力受体 Fc ϵ RI 的交联方式活化 MC, 进而导致 MC 脱颗粒^[21]。而这些 DEGs 参与 NF- κ B 信号通路提示, 在涉及 MC 信号通路相关研究时, 可采用不同的诱导方式来选择 MC 的细胞模型。此外, 我们采用 Cytoscape 软件共筛选出 6 个枢纽基因, 分别为 Psmd8, Psmd6, Psmd14, Psmc4, Psma6 和 Psma3 (图 3)。本研究筛选出的枢纽基因主要是蛋白酶体亚基 (proteasome subunits, PSs) 组分。在真核细胞中, 蛋白酶体是高度保守的蛋白酶复合物, 多以泛素链为标记进行降解^[22]。泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 是主要的细胞内和非溶酶体蛋白质降解系统^[23]。由于其以高度特异性的方式消除损坏的及错误折叠的调节蛋白, 所以 UPS 涉及真核生命的几乎所有方面。UPS 的重要性在免疫细胞中尤为明显, 免疫细胞在识别病原体后会经历快速的功能重塑。蛋白质稳态、信号转导、细胞增殖和抗原加工等过程均受 UPS 的严格调控^[24]。MC 的核心功能是识别危险并适当地启动对已感知危险的免疫反应, 这两个方面都直接或间接的受 MC 发育期间细胞代谢途径的影响。在 MC 发育过程中会发生多种代谢变化, 目前的研究大多集中于糖酵解和氧化磷酸化的分解代谢^[25]。而本研究筛选出的枢纽基因参与泛素依赖性蛋白质分解代谢过程, 提示 MC 参与的相关疾病可能与 UPS 密切相关, 这一发现将为因 MC 增殖和发育异常引起的疾病研究提供新思路。

最后, 我们通过通路富集分析发现主要集中在蛋白质水解、MHC I 类分子介导的抗原提呈和加工、泛素依赖性蛋白质分解代谢过程及 EB 病毒感染等相关通路。众所周知, MC 在慢性过敏 / 炎症疾病, 尤其是支气管收缩性哮喘的病理过程中起重要作用。而该过程主要依赖于 MC 中类胰蛋白酶的蛋白水解或降解作用, 产生调节支气管张力和气道反应性的重要介质^[26]。也有体外研究表明, MC 能诱导抗原特异性 CD8⁺ T 细胞活化和增殖。该过程需要 MC 直接接触细胞和 MHC I 类依赖性抗原交叉呈递, 并诱导 CD8⁺ T 细胞分泌 IL-2, 干扰素- γ 和巨噬细胞炎性蛋白-1 α ^[27]。病毒感染时, MC 能促进 CD8⁺ T 细胞被招募到感染部位并产生干扰素, 有效清除病毒^[28]。但目前 MC 在 EB 病毒感染中发挥的作用尚不清晰, 还需进一步研究。这些研究结果也证实了本研究中生物信息学分析的科学性。

综上所述, 本研究基于 GEO 数据库通过生物信息学方法, 发现 IL-3 和 IL-3+SCF 两种培养模式下诱导的小鼠 BMMCs 基因表达谱存在明显差异,

同时发现6个枢纽基因参与泛素依赖性蛋白分解过程,这一发现将有助于MC体外培养和功能的深入研究。但本研究同样存在一些局限性。首先,本研究是通过公共数据库中的数据构建的分析模型,缺少体内实验的验证;其次,筛选出的枢纽基因的作用及机制尚需要进一步研究。

参考文献:

- [1] GALLI S J, GAUDENZIO N, TSAI M. Mast cells in inflammation and disease: recent progress and ongoing concerns[J]. *Annual Review of Immunology*, 2020, 38: 49-77.
- [2] TANAKA S, FURUTA K. Roles of IgE and histamine in mast cell maturation[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2170.
- [3] MACDONALD C A, QIAN Hui, PUNDIR P, et al. Sodium butyrate suppresses malignant human mast cell proliferation, downregulates expression of KIT and promotes differentiation[J]. *Frontiers in Allergy*, 2023, 4: 1109717.
- [4] MURATA A, HIKOSAKA M, YOSHINO M, et al. Kit-independent mast cell adhesion mediated by Notch[J]. *International Immunology*, 2019, 31(2): 69-79.
- [5] LANTZ C S, BOESIGER J, SONG C H, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites[J]. *Nature*, 1998, 392(6671): 90-93.
- [6] LANTZ C S, HUFF T F. Murine KIT⁺ lineage- bone marrow progenitors express Fc gamma-RII but do not express Fc epsilon-RI until mast cell granule formation[J]. *Journal of Immunology*, 1995, 154(1): 355-362.
- [7] MOLDERINGS G J, AFRIN L B. A survey of the currently known mast cell mediators with potential relevance for therapy of mast cell-induced symptoms[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2023, 396(11): 2881-2891.
- [8] 于帆, 楼爽, 黄婷婷, 等. 基于 GEO 数据库筛选胃肠道急性移植宿主病相关基因及其致病机制分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38 (2) : 13-17, 31.
YU Fan, LOU Shuang, HUANG Tingting, et al. Exploring gastrointestinal Acute graft-versus-host disease-related genes and their pathogenic mechanisms based on GEO database[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(2): 13-17, 31.
- [9] 陈龙梅, 杨振华. 基于 GEO 数据库对类风湿性关节炎相关基因筛选及生物信息学分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 49-52, 78.
CHEN Longmei, YANG Zhenhua. Gene screening and bioinformatics analysis of rheumatoid arthritis based on GEO database[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(2): 49-52, 78.
- [10] 马慧敏, 杨丽红, 金瑞林, 等. 慢性盆腔炎模型大鼠中 miR-29 及炎症信号通路分子的表达水平及其作用机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 14-18, 109.
MA Huimin, YANG Lihong, JIN Ruilin, et al. Study on the expression level and mechanism of miR-29 and inflammatory signal pathway molecules in chronic pelvic inflammatory disease model rats[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 14-18, 109.
- [11] DUDECK J, KOTRBA J, IMMLER R, et al. Directional mast cell degranulation of tumor necrosis factor into blood vessels primes neutrophil extravasation[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 468-483, e5.
- [12] VALENT P, AKIN C, HARTMANN K, et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts[J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10743-10768.
- [13] LI Zhiqing, LIU Shuxun, XU Junfang, et al. Adult connective tissue-resident mast cells originate from late erythro-myeloid progenitors[J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 640-653, e5.
- [14] GENTEK R, GHIGO C, HOEFFEL G, et al. Hemogenic endothelial fate mapping reveals dual developmental origin of mast cells[J]. *Immunity*, 2018, 48(6): 1160-1171.e5.
- [15] LEE H N, KIM C H, SONG G G, et al. Effects of IL-3 and SCF on histamine production kinetics and cell phenotype in rat bone marrow-derived mast cells[J]. *Immune Network*, 2010, 10(1): 15-25.
- [16] AKULA S, PAIVANDY A, FU Zhirong, et al. How relevant are bone marrow-derived mast cells (BMMCs) as models for tissue mast cells? a comparative transcriptome analysis of BMMCs and peritoneal mast cells[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2118.
- [17] YAMANAKA-TAKAICHI M, SUGAWARA K, SUMITOMO R, et al. The mast cell-SCF-CB1 interaction is a key player in seborrheic keratosis[J]. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2020, 68(7): 461-471.
- [18] RIBATTI D. Mast cells and resistance to immunotherapy in cancer[J]. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*, 2023, 71(1): 11.
- [19] ITO T, SMRŽ D, JUNG M Y, et al. Stem cell factor programs the mast cell activation phenotype[J]. *Journal of Immunology*, 2012, 188(11): 5428-5437.
- [20] KANG Yunmi, LEE M, AN H J. Oleonic acid protects against mast cell-mediated allergic responses by suppressing Akt/NF- κ B and STAT1 activation[J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153340.
- [21] NAKAGOMI D, SUZUKI K, NAKAJIMA H. Critical roles of I κ B kinase subunits in mast cell degranulation[J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2012, 158(Suppl 1): 92-95.
- [22] POHL C, DIKIC I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy[J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2019, 366(6467): 818-822.

- [23] YIN Zhangyuan, POPELKA H, LEI Yuchen, et al. The roles of ubiquitin in mediating autophagy[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2025.
- [24] ÇETIN G, KLAFAK S, STUDENCKA-TURSKI M, et al. The ubiquitin-proteasome system in immune cells[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 60.
- [25] MENDOZA R P, FUDGE D H, BROWN J M. Cellular energetics of mast cell development and activation[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 524.
- [26] THEOHARIDES T C, PERLMAN A I, TWAHIR A, et al. Mast cell activation: beyond histamine and tryptase[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2023, 19(6): 639-654.
- [27] CRUZ F M, CHAN A, ROCK K L. Pathways of MHC I cross-presentation of exogenous antigens[J]. *Seminars in Immunology*, 2023, 66: 101729.
- [28] SONG Shuting, WU Mengli, ZHANG Haijiao, et al. Mast cell activation triggered by retrovirus promotes acute viral infection[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 798660.

收稿日期: 2023-04-18

修回日期: 2023-11-07

(上接第9页)

- [11] WANG Yuting, WANG Yujie, GU Jiarui, et al. The role of RNA m6A methylation in lipid metabolism[J]. *Frontiers in Endocrinology(Lausanne)*, 2022, 13: 866116.
- [12] SANZ A B, SANCHEZ-NIÑO M D, RAMOS A M, et al. Regulated cell death pathways in kidney disease[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2023, 19(5): 281-299.
- [13] TUTTLE K R, AGARWAL R, ALPERS C E, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Kidney International*, 2022, 102(2): 248-260.
- [14] KOPP J B, ANDERS H J, SUSZTAK K, et al. Podocytopathies[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020, 6(1): 68.
- [15] LIU Tongtong, YANG Liping, MAO Huimin, et al. Sirtuins as novel pharmacological targets in podocyte injury and related glomerular diseases[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 155: 113620.
- [16] STARUSCHENKO A, MA Rong, PALYGIN O, et al. Ion channels and channelopathies in glomeruli[J]. *Physiological Reviews*, 2023, 103(1): 787-854.
- [17] DING Hong, TANG Chuanfeng, WANG Wei, et al. Polydatin ameliorates high fructose-induced podocyte oxidative stress via suppressing HIF-1 α /NOX4 pathway[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2202.
- [18] KANG M K, KIM S I, OH S Y, et al. Tangeretin ameliorates glucose-induced podocyte injury through blocking epithelial to mesenchymal transition caused by oxidative stress and hypoxia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8577.
- [19] 伍义文, 曹健斌, 黄维佳, 等. m6A 甲基转移酶 METTL3 介导 miR-127 调控非小细胞肺癌细胞系自噬的机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 12-16, 32.
- WU Yiwen, CAO Jianbin, HUANG Weijia, et al. Mechanism of M6A methyltransferase METTL3 mediates miR-127 to regulate autophagy in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 12-16, 32.
- [20] LU Zhihui, LIU Hong, SONG Nana, et al. METTL14 aggravates podocyte injury and glomerulopathy progression through N6 - methyladenosine - dependent downregulating of Sirt1[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(10): 881.
- [21] AZZAM S K, ALSAFAR H, SAJINI A A. FTO m6A demethylase in obesity and cancer: Implications and underlying molecular mechanisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(7): 3800.
- [22] SUN Qiang, GENG Houfa, ZHAO Meng, et al. FTO-mediated m6A modification of SOCS1 mRNA promotes the progression of diabetic kidney disease[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12(6): e942.
- [23] HU Jinxiu, WANG Qimeng, FAN Xiaoting, et al. Long noncoding RNA ENST00000436340 promotes podocyte injury in diabetic kidney disease by facilitating the association of PTBP1 with RAB3B[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(2): 130.
- [24] TRUJILLO-VIERA J, EL-MERAHBI R, SCHMIDT V, et al. Protein kinase D2 drives chylomicron-mediated lipid transport in the intestine and promotes obesity[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2021, 13(5): e13548.
- [25] XIAO Yao, WANG Can, CHEN Jiayu, et al. Deficiency of PRKD2 triggers hyperinsulinemia and metabolic disorders[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2015.
- [26] YANG Yunshu, LIU Yang, WANG Yunwei, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 831168.
- [27] CHANG Jing, ZHENG Jinsu, GAO Xia, et al. TangShenWeiNing formula prevents diabetic nephropathy by protecting podocytes through the SIRT1/HIF-1 α pathway[J]. *Frontiers in Endocrinology, (Lausanne)* 2022, 13: 888611.
- [28] SUN Xiaohong, HUANG Kaipeng, XIAO Hai ming, et al. Connexin 43 prevents the progression of diabetic renal tubulointerstitial fibrosis by regulating the SIRT1-HIF-1 α signaling pathway[J]. *Clinical Science (London)*, 2020, 134(13): 1573-1592.

收稿日期: 2023-08-08

修回日期: 2023-12-09