

基于生物信息学分析筛选脊髓损伤后缺血缺氧关键基因和免疫浸润模式分析

朱利娟^{1a}, 李鑫^{1a}, 马悦章², 朱婧^{1a}, 朱智博^{1b}, 赵瑞^{1c} (1. 陕西省人民医院 a. 麻醉科; b. 设备科; c. 神经内科一科, 西安 710068; 2. 陕西省疾病预防控制中心免疫规划所, 西安 710054)

摘要: **目的** 通过生物信息学方法筛选脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 后缺血缺氧相关基因 (ischemic and hypoxia related genes, IAHRGs), 并分析其免疫浸润模式。**方法** 从 Gene Expression Omnibus (GEO) 下载脊髓损伤相关 GSE5296, GSE47681 和 GSE217797 的基因表达谱, 其中 GSE5296, GSE47681 样本作为测试集, GSE217797 样本作为验证集, 获取脊髓损伤与健康样本之间的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。在 GeneCards 数据库和 MSigDB 数据库筛选 (IAHRGs)。DEGs 和 IAHRGs 两部分取交集得到缺血缺氧相关的差异表达基因 (ischemic and hypoxia related differentially expressed genes, IAHRDEGs)。基于 IAHRDEGs 通过 LASSO 模型和 SVM 分析共同筛选得到的关键基因。将关键基因进行 Logistic 回归分析并构建诊断模型。通过 Nomogram 分析诊断模型的诊断能力并绘制 Logistic 预测值的列线图。使用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估诊断模型和关键基因对脊髓损伤的诊断价值。利用 CIBERSORT 工具分析疾病的免疫细胞浸润模式。**结果** 共筛选 IAHRGs 388 个, 脊髓损伤与健康样本间差异表达基因 313 个, 其中表达上调 312 个, 下调 1 个。取两者交集得到 27 个上调的 IAHRDEGs。基于 IAHRDEGs 经 LASSO 模型及 SVM 分析共筛选 5 个脊髓损伤后缺血缺氧相关关键基因 (Abca1, Casp1, Lpl, Procr, Tnfrsf1a)。Nomogram 分析明确 Logistic 诊断模型效果良好。ROC 曲线分析显示 Casp1, Lpl, Tnfrsf1a 的诊断效果较高 (AUC > 0.9), Abca1, Procr 诊断效果次之 (AUC: 0.7 ~ 0.9), 而 Logistic Linear Predictors 的诊断效果最佳 (AUC = 0.964)。CIBERSORT 分析显示 5 个关键基因与 8 种免疫细胞 (中性粒细胞、B 淋巴细胞、浆细胞、M0 巨噬细胞、CD4 T 细胞、CD4 滤泡细胞、Th17 细胞、静止 NK 细胞) 浸润相关。**结论** Abca1, Casp1, Lpl, Procr 和 Tnfrsf1a 5 个关键基因可能与脊髓损伤后缺血缺氧发病密切相关, 可以作为脊髓损伤后诊断、治疗的候选分子标志物。

关键词: 脊髓损伤, 缺血缺氧关键基因, 免疫浸润, 生物信息学分析

中图分类号: R744.9; Q786 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2024)05-120-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.022

Bioinformatics-based Analysis to Screen Key Genes for Ischemia and Hypoxia after Spinal Cord Injury and Analysis of Immune Infiltration Patterns

ZHU Lijuan^{1a}, LI Xin^{1a}, MA Yuezhang², ZHU Jing^{1a}, ZHU Zhibo^{1b}, ZHAO Rui^{1c} (1a. Department of Anesthesiology; 1b. Department of Equipment; 1c. the First Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Department of Immunization Program, Shaanxi Provincial Center for Disease Control and Prevention, Xi'an 710054, China)

Abstract: Objective To screen ischemia and hypoxia-related genes (IAHRGs) after spinal cord injury (SCI) and analyze their immune infiltration patterns by bioinformatics methods. **Methods** The expression profiles of SCI-related GSE5296, GSE47681 and GSE217797 were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database, where GSE5296, GSE47681 samples were used as the test set and GSE217797 samples as the validation set, and the differentially expressed genes (DEGs) between SCI and healthy samples were obtained. IAHRGs were screened in GeneCards and MSigDB databases. The intersection of DEGs and IAHRGs yielded ischemic and hypoxia related differentially expressed genes (IAHRDEGs). Based on the IAHRDEGs, the key genes were jointly screened by LASSO model and SVM analysis. The key genes were subjected to logistic regression analysis and a diagnostic model was constructed. The diagnostic ability of the diagnostic model was analyzed by Nomogram and the column line graph of Logistic predictive values was plotted. The diagnostic value of the diagnostic model and key genes for SCI was evaluated using the receiver operating characteristics (ROC). Immune cell infiltration patterns of the disease were

基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目 (2024SF-YBXM-401), 陕西省人民医院菁英人才计划 (2022JY-36, 2023JY-31), 陕西省人民医院科技发展孵化基金 (2023YJY-77)。

作者简介: 朱利娟 (1987-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事生物信息学, E-mail: 413401682@qq.com。

通讯作者: 赵瑞 (1985-), 女, 副主任医师, 主要从事分子生物学研究。

analyzed using the CIBERSORT tool. **Results** A total of 388 IAHRGs were screened, 313 differentially expressed genes were detected between SCI and healthy samples, among which 312 were up-regulated and 1 was down-regulated. A sum of 27 up-regulated IAHRDEGs genes were obtained. Five key genes related to ischemia and hypoxia after SCI (*Abca1*, *Casp1*, *Lpl*, *Procr*, *Tnfrsf1a*) were screened by LASSO model and SVM analysis based on IAHRDEGs. Nomogram analysis confirms the effect of logistics diagnosis model. ROC curve analysis showed that *Casp1*, *Lpl* and *Tnfrsf1a* had higher diagnostic efficacy (AUC > 0.9), followed by *Abca1* and *Procr* (AUC: 0.7 ~ 0.9), and the logistics linear predictors had the best diagnostic effect (AUC = 0.964). CIBERSORT analysis showed that five key genes were associated with the infiltration of eight types of immune cells (neutrophil cells, B cells naive, plasma cells, M0 macrophage, T cells CD4 naive, T cells CD4 follicular, Th17 cells, and NK resting). **Conclusion** The five key genes of *Abca1*, *Casp1*, *Lpl*, *Procr*, and *Tnfrsf1a*, may be closely related to ischemic-hypoxic pathogenesis after SCI, and can be used as candidate molecular markers for the diagnosis and treatment after SCI.

Keywords: spinal cord injury; key gene for ischemia and hypoxia; immune infiltration; comprehensive bioinformatics

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是指脊髓受到直接或间接暴力, 引起损伤平面及以下的神经支配区域出现运动、感觉功能障碍的一种神经系统疾病。据一项 Meta 分析显示, 每 100 万人中约有 22.55 万人发生 SCI, 不仅给患者家庭带来巨额的治疗费用及严重的生理负担, 也对社会造成了巨大的经济损失^[1]。目前临床上的治疗方案, 主要是通过手术等方法控制病情, 但治疗效果并不理想^[2]。一般认为 SCI 后脊髓缺血缺氧改变是引起脊髓坏死和神经功能丧失的重要原因。研究发现 SCI 后存在两个缺血区域, 其中一个区域靠近损伤位点, 该区域神经元已经坏死或凋亡, 属于不可挽救区域; 而另一个区域离损伤位点较远, 紧临不可挽救区域, 该区域的神经元即将发生凋亡或坏死, 属于可挽救区域, 如果能及早抑制该区域缺血缺氧损伤 (ischemic and hypoxia injury) 过程, 就能很大程度地缓解 SCI, 从而促进神经功能的恢复^[3]。本研究运用生物信息学、机器学习算法等方法对基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 中 SCI 的数据集进行挖掘, 筛选 SCI 后缺血缺氧相关基因 (ischemic and hypoxia related genes, IAHRGs), 为 SCI 后治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源 通过 R 包 GEOquery 从 GEO 数据库中下载脊髓损伤 (SCI) 相关数据集 GSE5296, GSE47681 和 GSE217797。GSE5296 是利用芯片技术在 GPL1261 [Mouse430_2] Affymetrix Mouse Genome 430 2.0 Array 进行测序, 物种来源是小鼠 (*Mus musculus*), 包含不同损伤时间的 41 例对照小鼠和 54 例脊髓损伤小鼠。GSE47681 同样利用芯片技术在 GPL1261 [Mouse430_2] Affymetrix Mouse Genome 430 2.0 Array 进行测序, 物种来源是小鼠 (*Mus musculus*), 包含损伤时间 1 ~ 7 天的 17 例 TrkB.T1 基因敲除小鼠和 17 例野生小鼠, 及其他 5 例对照野生小鼠和 12 例脊髓损伤野生小鼠。GSE217797 是利用芯片技术在 GPL17021 [Mouse430_2] Affymetrix

Mouse Genome 430 2.0 Array 进行测序, 物种来源是小鼠 (*Mus musculus*), 包含 3 例对照小鼠和 3 例 SCI 小鼠, GSE5296, GSE47681 样本作为测试集 (Test Dataset), GSE217797 样本作为验证集。

GeneCards 数据库提供了有关人类基因的全面信息。利用 Biomart 包将人类基因转化小鼠基因, 在 GeneCards 数据库分别以 “Ischemic” “Hypoxia” 作为检索关键词, 以相关系数 >5 为筛选条件搜集到缺血相关基因 (ischemic related genes, IRGs) 和缺氧相关基因 (hypoxia related genes, HRGs)。使用 MSigDB (Molecular Signatures Database) 数据库, 分别以关键词 “Ischemic” “Hypoxia” 搜索, 得 IRGs 和 HRGs, 对两个数据库得到的基因取并集, 最终得到缺血缺氧相关基因 (IAHRGs)。

1.2 方法

1.2.1 缺血缺氧差异表达基因筛选: 使用 R 包 limma 对数据集 GSE5296 和 GSE47681 进行合并, 使用 R 包 sva 去批次。对去批次处理前后的数据集进行主成分分析, 然后对处理后的表达谱数据进行差异分析, 得到差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。将得到的 DEGs 与 IAHRGs 取交集。两部分交集合并为缺血缺氧相关的差异表达基因 (ischemic and hypoxia related differentially expressed genes, IAHRDEGs)。并将基因的表达情况以 R 包 ggplot2 绘制火山图展示。

1.2.2 关键基因筛选: 通过采用了 LASSO 回归分析构建 IAHRDEGs 的诊断模型, 同时基于 IAHRDEGs 通过 SVM 算法构建 SVM 模型, LASSO 分析和 SVM 分析共同筛选得到的关键基因。

1.2.3 关键基因及诊断模型价值评价: 将关键基因进行 Logistics 回归分析并构建诊断模型。通过 Nomogram 分析诊断模型的诊断能力并绘制了 Logistic 预测值的列线图。利用 Logistics 回归诊断模型 Linear Predictors 用合并数据集和验证集, 利用 R 软件绘制应用受试者工作特性 (ROC) 曲线并对筛选出的关键基因进行评价, 评价关键基因对

SCI后缺血缺氧的诊断价值。

1.2.4 免疫浸润分析 (CIBERSORT)：通过 CIBERSORT 算法对关键基因的免疫细胞浸润状态进行评价，通过 Spearman 相关性分析确定关键基因与免疫浸润细胞的相关性。以 mice 小鼠免疫细胞特征基因矩阵^[9]为参考，得出免疫细胞浸润矩阵。

1.3 统计学分析 本研究所有数据处理与分析均通过 R 软件 (Version 4.2.2) 完成，对于两组连续变量的比较，通过独立 Student *t* 检验估计正态分布变量的统计显著性，并通过 Mann-Whitney *U* 检验 (即 WilCoxon 秩和检验) 分析非正态分布变量间的差异。而三组及以上的比较则使用 Kruskal-Wallis 检验方法。卡方检验或 Fisher 精确检验用于比较和分析两组分类变量之间的统计差异性。通过 Spearman 相关性分析计算不同分子之间的相关系数。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 差异表达分析 在 GeneCards 数据库搜集到 IRGs 222 个，HRGs 150 个。使用 MSigDB 数据库得到 65 个 IRGs，200 个 HRGs，对两个数据库得到的基因取交集，最终得到 IAHRGs 388 个。

对数据集 GSE5296，GSE47681 的合并数据集进行差异分析，得到 DEGs 有 313 个，其中表达上调 312 个，下调 1 个。将得到的表达上调和下调的 DEGs 分别与 IAHRGs 取交集，得到 IAHRDEGs 28 个，其中 27 个表达上调，1 个表达下调，见图 1。

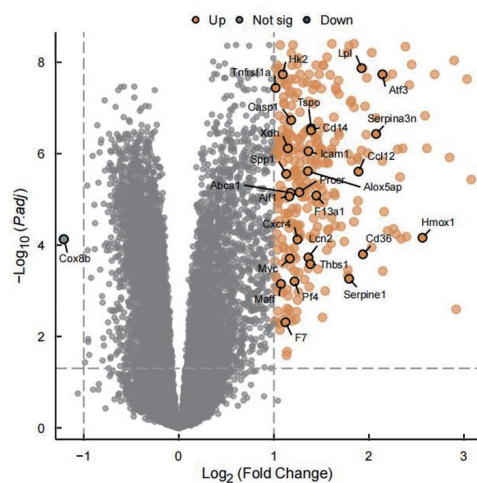


图1 IAHRDEGs 火山图

2.2 关键基因筛选 基于 SCI 后缺血缺氧病理生理基础，选取上调 27 个 IAHRDEGs 通过采用 LASSO 回归分析构建 IAHRDEGs 的诊断模型。构建的 LASSO 诊断模型中共有 7 个关键基因组成，分别是 Abca1, Aif1, Casp1, Lpl, Maff, Procr 和 Tnfrsf1a。基于 27 个 IAHRDEGs 构建 SVM 模型，得到 23 个关键基因，分别是 Casp1, Cxcr4,

Tnfrsf1a, Lcn2, Atf3, Serpine1, Pf4, F13a1, Cd36, Myc, F7, Alox5ap, Xdh, Cd14, Hk2, Lpl, Procr, Serpina3n, Spp1, Thbs1, Abca1, Icam1 和 Ccl12。通过将两种算法得到的基因取交集，确定 Abca1, Casp1, Lpl, Procr, Tnfrsf1a 基因为关键基因。

2.3 关键基因及诊断模型价值评价 通过对关键基因进行 Logistics 回归分析并构建诊断模型，通过 Nomogram 分析以绘制列线图，见图 2。列线图表明 Logistics 诊断模型的诊断效果良好。ROC 曲线结果显示基因 Casp1, Lpl, Tnfrsf1a 的诊断效果有较高的准确性 ($AUC > 0.9$)；Abca1, Procr 的诊断效果一般 ($AUC: 0.7 \sim 0.9$)；而 Logistics Linear Predictors 的诊断效果最佳 ($AUC = 0.964$)，见图 3。

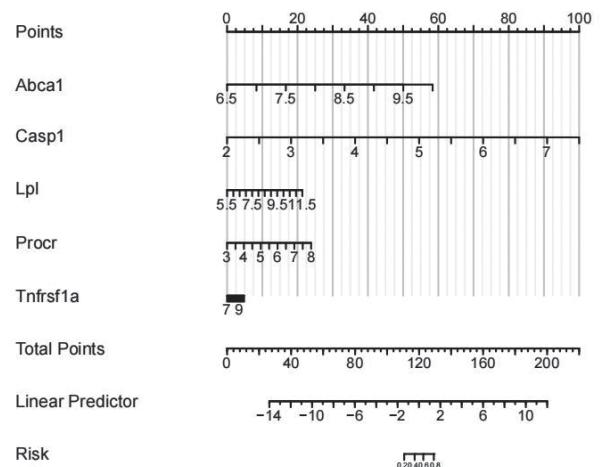


图2 关键基因和 Logistic 预测值的列线图

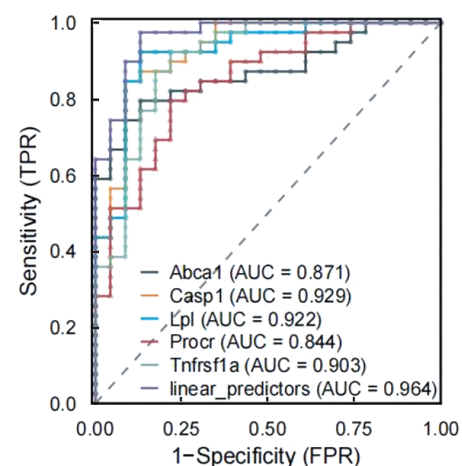
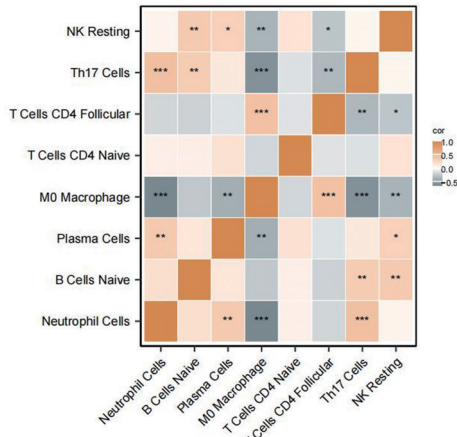


图3 ROC 曲线分析关键基因及诊断模型诊断价值

2.4 免疫浸润分析 使用 CIBERSORT 算法计算 25 种免疫细胞与数据集里 SCI 组和健康样本表达谱数据之间的相关性分析发现：5 个关键基因与中性粒细胞 (neutrophil cells)、B 淋巴细胞 (B cells)

naive)、浆细胞(plasma cells)、M0巨噬细胞(M0 macrophage)、CD4 T细胞(T cells CD4 naive)、CD4滤泡细胞(T cells CD4 follicular), Th17细胞(Th17 cells)、静止NK细胞(NK resting)存在显著浸润差异(均 $P < 0.05$), 见图4。



* 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$, *** 表示 $P < 0.001$

图4 免疫浸润相关性免疫细胞与关键基因的相关性热图

3 讨论

SCI是世界范围内的一种常见疾病, 发病率高, 往往导致严重后果, 如运动、感觉、自主神经功能障碍, 甚至永久性残疾或死亡^[4]。目前采用的手术、细胞移植、分子疗法等作用有限, 费用昂贵, 且易造成各种并发症和后遗症, 往往达不到治疗预期。SCI后继发性损伤在原发性损伤后较长一段时间内起作用, 是一种细胞和分子水平的主动调节过程, 具有可逆性。继发性损伤可加重原发损伤, 造成脊髓功能障碍, 致机体全瘫或不完全瘫^[5]。如能阻断此连锁反应中的某一环节, 则可明显减轻继发损伤, 促进脊髓功能的恢复。为了限制脊髓继发性损害, 人们尝试许多药物治疗SCI, 但是至今未能够找到一种可以明显减轻脊髓继发损伤、促进脊髓功能恢复的理想治疗手段^[6]。继发性损伤的主要机制为脊髓缺血缺氧加重, 如果能通过减轻SCI后缺血缺氧的改变, 则可以明显改善脊髓损伤后神经功能的恢复。

本研究发现SCI后相关缺血缺氧基因明显升高, 5个关键基因Abca1, Casp1, Lpl, Procr和Tnfrsf1a对于脊髓缺血缺氧具有明显的诊断性。通过验证诊断模型明确关键基因的高表达与脊髓缺血缺氧损伤密切相关。CIBERSORT分析显示5个关键基因与8种免疫细胞(中性粒细胞、B淋巴细胞、浆细胞、M0巨噬细胞、CD4 T细胞、CD4滤泡细胞、Th17细胞、静止NK细胞)浸润相关。

Abca1是脂质排出的主要途径: 通过载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, APOA-I) 与Abca1结合, 使巨噬细胞内的脂质以高密度脂蛋

白的形式运输出去^[7]。巨噬细胞吞噬髓鞘碎片后, 由Abca1介导的载脂蛋白的脂质外排功能受到抑制, 进而导致脂质在细胞质中积聚, 并在病灶区域形成充满脂滴的泡沫化巨噬细胞。近期研究表明, SCI中的泡沫化巨噬细胞是促炎表型的, 并可能导致进一步的神经元凋亡^[8]。有研究表明大蒜素和阿托伐他汀可以通过抑制PPAR γ 和Abca1来减少泡沫细胞的形成, 达到减少SCI后的继发性损伤和改善功能恢复的效果^[9-10]。

Casp1参与介导的焦亡途径定义为经典焦亡途径。在经典焦亡途径中, 炎症小体作为激活蛋白水解酶Casp1的平台, 可以剪切Casp1, 剪切后的Casp1具有酶活性。Casp1被活化后进一步激活IL-1 β , IL-18和膜穿孔蛋白D (gasdermin-D, GSDMD), 并将GSDMD切割加工成大小30 kD的片段, 该片段能够寡聚化并锁定迁移至细胞膜上从而使细胞膜形成孔洞, 发生焦亡^[11]。SCI后, 中性粒细胞和淋巴细胞破坏血-脑脊液屏障, 浸润至脊髓组织, 释放出大量的活性氧、弹性蛋白酶和炎症细胞因子, 导致SCI程度加重^[12]。研究发现, SCI组患者伤后1, 3, 7天血清IL-1 β , IL-6水平均显著高于对照组, 并随SCI程度加重而表达水平升高, 表明SCI早期患者血清中性粒细胞释放的IL-1 β , IL-6呈高表达, 且IL-1 β , IL-6水平与SCI程度密切相关^[13]。

Lpl基因编码一种脂肪酶, 它参与脂肪代谢。Lpl基因突变导致严重高三酰甘油血症。Lpl基因突变携带者的LPL酶的浓度以及活性与正常人相比明显降低。体外实验结果表明, Lpl突变可以造成分泌到胞外的脂蛋白脂酶浓度和活性下降^[14]。研究发现Lpl和FABP3基因对脊髓损伤中具有很高的敏感度。通过测量发现Lpl和FABP3基因在中度SCI大鼠中明显升高, 从而导致大鼠SCI后肌肉肥大^[15]。因此, Lpl基因在SCI中的敏感度是否还作用于其他途径待进一步研究。

Procr基因编码一种内皮细胞蛋白, 它参与血管生成和血小板聚集。研究表明, Procr编码的分子与较低的冠状动脉疾病(Coronary artery disease, CAD)风险相关, 但是却与较高的静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)风险相关。相关研究证实Procr-p.Ser219Gly可能为导致疾病的变异基因, 其是通过蛋白C来发挥作用的。通过遗传分析、人类基因型回顾及体外实验证明Procr-p.Ser219Gly通过内皮细胞蛋白C受体(endothelial cells protein C receptor, EPCR)来增加血浆蛋白C的水平, 减少白细胞-内皮细胞黏附和血管炎症。

同时 Procr-p.Ser219Gly 还可通过凝血因子 VII 和 EPCR 的序列增加血栓风险^[16]。SCI 后脊髓血流量改变是引起脊髓坏死和神经功能丧失的重要原因。Procr 的表达水平与 SCI 后的神经保护有关还需要进一步验证。

Tnfrsf1a 基因编码是一种肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR), 它参与炎症反应和细胞凋亡。通过抑制原代培养干细胞中的 Tnfrsf1a, 导致细胞凋亡数量显著减少, 且发现 Tnfrsf1a 是通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制了周围神经的凋亡^[17]。 κ B 信号通路在 SCI 后的神经炎症过程中发挥着重要的作用^[18], 研究发现, 中药可以通过调控核转录因子 κ B 信号通路发挥抗炎作用, 抑制核转录因子 κ B 信号通路可以显著缓解损伤后的炎症反应并改善 SCI 后恢复情况, 核转录因子 κ B 信号通路正在成为减轻 SCI 后继发性损伤和改善恢复的新兴治疗方向^[19]。

SCI 后, 损伤局部微环境会出现多种功能不同的免疫细胞。近年来的研究表明: 局部活化的浆细胞、浸润的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和 CD 细胞在 SCI 和修复过程中扮演重要的角色, 这些细胞包含不同的功能亚群, 其亚群也具有不同的作用, 其中辅助性 T 淋巴细胞 1 型 (Th1)、17 型 (Th17) 和 M0 型小胶质 / 巨噬细胞 (M0 细胞) 是神经损害性的, 而辅助性 T 淋巴细胞 2 型 (Th2)、调节性 T 细胞 (Treg) 和 M2 型小胶质 / 巨噬细胞 (M2 细胞) 则具有神经保护作用^[20]。在没有任何治疗干预的情况下, 在 SCI 的早期, 神经损害性和保护性的免疫细胞在损伤局部均存在, 但保护性的群体是一过性的, 而损害性的群体及其产生的细胞因子存在时间长且占优势, 是造成 SCI 病理损伤的重要机制。尽管如此, 这些研究也仅仅是初步弄清了 SCI 后局部免疫微环境的变化规律, 但其背后的机制仍需进一步探讨。

综上所述, 关键基因 Abca1, Casp1, Lpl, Procr 和 Tnfrsf1a 与 SCI 后缺血缺氧发病密切相关, 可以作为 SCI 后诊断、治疗的候选分子标志物。

参考文献:

- [1] GOLESTANI A, SHOBEIRI P, SADEGHI-NAINI M, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in developing countries from 2009 to 2020: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuroepidemiology, 2022, 56(4): 219-239.
- [2] RUSSO G S, MANGAN J J, GALETTA M S, et al. Update on spinal cord injury management[J]. Clinical Spine Surgery, 2020, 33(7): 258-264.
- [3] SHEN X F, ZHAO Y, ZHANG Y K, et al. A modified ferric tannate method for visualizing a blood vessel and its usage in the study of spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2009, 47(12): 852-856.
- [4] GAO Xiang, HAN Zhihui, HUANG Cheng, et al. An anti-inflammatory and neuroprotective biomimetic nanoplatfor for repairing spinal cord injury [J]. Bioactive Materials, 2022, 18: 569-582.
- [5] AL MAMUN A, WU Yanqing, MONALISA I, et al. Role of pyroptosis in spinal cord injury and its therapeutic implications [J]. Journal of Advanced Research, 2021, 28: 97-109.
- [6] VENKATESH K, GHOSH S K, MULLICK M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications[J]. Cell and Tissue Research, 2019, 377(2): 125-151.
- [7] WANG Xiaoxin, LI Zehui, DU Huayong, et al. The role of foam cells in spinal cord injury: challenges and opportunities for intervention [J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1368203.
- [8] YVAN-CHARVET L, WANG Nan, TALL A R. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2010, 30(2): 139-143.
- [9] LIN Xiaolong, HU Huijun, LIU Yuanbo, et al. Allicin induces the upregulation of ABCA1 expression via PPAR γ /LXR α signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2017, 39(6): 1452-1460.
- [10] LÜ Runxiao, MAO Ningfang, WU Jinhui, et al. Neuroprotective effect of allicin in a rat model of acute spinal cord injury [J]. Life Sciences, 2015, 143: 114-123.
- [11] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [12] ZHAO Rui, WU Xue, BI Xueyuan, et al. Baicalin attenuates blood-spinal cord barrier disruption and apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury[J]. Neural Regeneration Research, 2022, 17(5): 1080-1087.
- [13] 李俊, 鲁宏, 刘明轩, 等. 脊髓损伤患者血清高迁移率族蛋白 1、白介素 -1 β 、白介素 -6 和神经元特异性烯醇化酶水平及其与脊髓损伤程度的关系 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2021, 13(2): 61-64.
- [14] LI Jun, LU Hong, LIU Mingxuan, et al. Serum high mobility group protein box 1, interleukin-1 β , interleukin-6 and neuron specific enolase levels in patients with spinal cord injury and their relationship with the degree of spinal cord injury[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version), 2021, 13(2): 61-64.
- [15] YANG Yuwei, PAN Qiqi, SUN Boxing, et al. MiR-29b targets LPL and TDG genes and regulates apoptosis and triglyceride production in MECs[J]. DNA and Cell Biology, 2016, 35(12): 758-765.
- [16] BALIGAND C, CHEN Yiwon, YE Fan, et al. Transcriptional pathways associated with skeletal muscle changes after spinal cord injury and treadmill locomotor training [J]. BioMed Research International, 2015, 2015: 387090.

- [8] MACKAY S, FRAZER L C, BAILEY G K, et al. Identification of serum biomarkers for necrotizing enterocolitis using aptamer-based proteomics[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2023, 11: 1184940.
- [9] 肖二明, 金晓艳, 杨常栓. 新生儿坏死性小肠结肠炎患儿血清 Galectin 3 和 IGF-1 表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(2): 166-170.
XIAO Erming, JIN Xiaoyan, YANG Changshuan. Expression and clinical significance of serum Galectin-3 and IGF-1 in children with neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(2): 166-170.
- [10] NA Z A R I N I A D, B E H Z A D I F A R D M, GHOLAMPOUR J, et al. Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications[J]. *Acta Neurologica Belgica*, 2022, 122(4): 865-869.
- [11] CHEN Jie, ZHOU Yajing, SUN Yuhao, et al. Bidirectional mendelian randomisation analysis provides evidence for the causal involvement of dysregulation of CXCL9, CCL11 and CASP8 in the pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2023, 17(5): 777-785.
- [12] 王沛, 严小俊. 不同程度活动期溃疡性结肠炎患者血清 IFABP, MUC1, CCL11 水平变化及对预后的影响 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1577-1582.
WANG Pei, YAN Xiaojun. Changes of serum IFABP, MUC1 and CCL11 levels in patients with different degrees of active ulcerative colitis and their effects on prognosis[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2023, 20(11): 1577-1582.
- [13] WAKABAYASHI K, ISOZAKI T, TSUBOKURA Y, et al. Eotaxin-1/CCL11 is involved in cell migration in rheumatoid arthritis[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 7937.
- [14] RYZHAKOV G, ALMUTTAQI H, CORBIN A L, et al. Defactinib inhibits PYK2 phosphorylation of IRF5 and reduces intestinal inflammation[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 6702.
- [15] URMAR S, PALASIEWICZK, MEYER A, et al. Inhibition of IRAKA dystegulates SARS-Cov-2 spike protein-induced macrophage inflammatory and glycolytic reprogramming [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2022, 79(6): 301.
- [16] 陈小冰, 张雪梅, 陈求凝, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎患者血清 IL-12 及 IL-17 水平检测及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 179-182.
CHEN Xiaobing, ZHANG Xuemei, CHEN Qiuning, et al. Detection and clinical significance of serum IL-12 and IL-17 levels in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 179-182.
- [17] 纳仁高娃, 米焱, 吕丽. IRF5 通过 MyD88/TGF- β 1/Smads 信号通路介导 Ang II 诱导巨噬细胞的极化和炎症反应 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(10): 846-853, 861.
NAREN Gova, MI Yan, LÜ Li. IRF5 mediates Ang II -induced macrophage polarisation and inflammatory responses through the MyD88/TGF- β 1/Smads signalling pathway[J]. *Immunology Journal*, 2022, 38(10): 846-853, 861.
- [18] CORBIN A L, GOMEZ-VAZQUEZ M, BERTHOLD D L, et al. IRF5 guides monocytes toward an inflammatory CD11c macrophage phenotype and promotes intestinal inflammation[J]. *Science Immunology*, 2020, 5(47): eaax6085.
- [19] LIN J C, MA X Y, LIU J Y, et al. One gut microbiota, *Fusobacterium nucleatum* aggravates neonatal necrotizing enterocolitis by induction of IRF5 expression through lncRNA ENO1-IT1/miR-22-3p axis[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2021, 25(14): 4714-4728.
- [20] 李湘杰, 严博, 周林香, 等. VX-680 对小鼠实验性结肠炎 NF- κ B 通路的调节作用 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(1): 36-40.
LI Xiangjie, YAN Bo, ZHOU Linxiang, et al. Effects of VX-680 on the regulation of NF- κ B pathway in experimental colitis in mice[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 32(1): 36-40.
- [21] 江艳, 范巧玲, 蔡成, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎风险评估工具的研究进展 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2021, 41(11): 1540-1544.
JIANG Yan, FAN Qiaoling, CAI Cheng, et al. A review of tools for risk assessment of necrotizing enterocolitis[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2021, 41(11): 1540-1544.

收稿日期: 2023-11-06

修回日期: 2024-01-31

(上接第 124 页)

- [16] STACEY D, CHEN Lingyan, STANCZYK P J, et al. Elucidating mechanisms of genetic cross-disease associations at the PROCR vascular disease locus[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 1222.
- [17] WANG Yongjun, TANG Xin, YU Bin, et al. Gene network revealed involvements of Birc2, Birc3 and Tnfrsf1a in anti-apoptosis of injured peripheral nerves[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43436.
- [18] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(20): 7533.
- [19] 徐振华, 李彦杰, 秦合伟, 等. 中药单体治疗脊髓损伤后神经炎症: 核转录因子 κ B 信号通路的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 29(3): 590-598.
XU Zhenhua, LI Yanjie, QIN Hewei, et al. Traditional Chinese medicine monomer in treatment of neuroinflammation after spinal cord injury: effects of nuclear transcription factor kappa B signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 29(3): 590-598.
- [20] CARPENTER R S, JIANG R R, BRENNAN F H, et al. Human immune cells infiltrate the spinal cord and impair recovery after spinal cord injury in humanized mice[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 19105.

收稿日期: 2024-03-31

修回日期: 2024-07-19