

基于生物信息学的克罗恩病中炎症相关关键基因的筛选及验证

于明鑫, 杨爱明

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科, 北京 100730)

摘要 **目的** 应用生物信息学方法筛选并验证炎症相关基因在克罗恩病(CD)中的表达情况。**方法** 分别从基因表达综合(GEO)数据库和分子特征数据库(Msigdb)下载CD数据集(GSE193677、GSE66407和GSE179285)和炎症反应相关基因(IRGs)。利用GSE193677数据集进行单样本基因集富集分析(ssGSEA),明确CD和健康对照人群中免疫细胞和炎症水平;然后利用DESeq2方法于CD数据集进行基因差异表达分析,以 $\log_2FCI \geq 1$ 且校正 $P < 0.05$ 标准筛选获得CD患者和健康样本之间的差异表达基因(DEGs)。DEGs和IRGs取交集获得炎症相关差异表达基因(IRDEGs)。对IRDEGs进行基因本体(GO)和京都基因和基因组数据库(KEGG)通路富集分析,利用STRING数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析。利用Cytoscape软件的cytoHubba插件筛选确定关键IRDEGs。利用GSE66407和GSE179285数据集对CD组与健康对照组、炎症组及非炎症组关键IRDEGs的表达进行验证。**结果** GSE193677数据集中ssGSEA分析表明,CD患者炎症细胞表达明显高于健康对照($P < 0.001$),免疫细胞中树突状细胞($P < 0.001$)、中性粒细胞($P < 0.001$)和巨噬细胞($P < 0.05$)水平等也明显上调。通过差异表达分析获得450个DEGs,其中378个上调,72个下调。将DEGs和IRGs(200个)取交集,获得24个IRDEGs。GO和KEGG富集分析显示IRDEGs在T细胞增殖、CXCR受体通路、丝氨酸蛋白抑制剂、IL-17信号等通路中显著富集。PPI分析和Cytoscape筛选确定了7个关键IRDEGs,包括IL1A、SELE、CXCL11、CSF3、CXCL9、CXCL10和CCL7。7个关键IRDEGs均在不同程度上与临床病情活动度呈正相关(均 $P < 0.05$)。验证结果显示,GSE66407数据集中,CD组和炎症组IL1A、SELE、CXCL11、CXCL9、CXCL10和CCL7表达均明显上调(均 $P < 0.01$);GSE179285数据集中,CD组SELE、CXCL11、CSF3、CXCL9、CXCL10和CCL7表达均高于健康对照组(均 $P < 0.01$),炎症组7个关键IRDEGs表达水平均高于非炎症组(均 $P < 0.05$)。**结论** 本研究明确了炎症相关基因在CD中的表达情况;确认了IL1A、SELE、CXCL11、CSF3、CXCL9、CXCL10和CCL7 7个关键IRDEGs,为CD的临床诊治提供了有利支持。

关键词 克罗恩病;炎症反应;差异表达基因;生物信息学

中图分类号 R574.6 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)04-0324-08

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240408.1010.028>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.04.006

Screening and validation of key inflammation-related genes in Crohn's disease based on bioinformatics

YU Mingxin, YANG Aiming

(Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract **Objective** To screen and verify the expression of inflammation-related genes in Crohn's disease (CD) using bioinformatics methods. **Methods** Datasets of CD (GSE193677, GSE66407, and GSE179285) and inflammatory-related genes (IRGs) were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database and Molecular Signatures Database (MSigDB), respectively. First, single sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) was performed on the GSE193677 dataset to determine the levels of immune cells and inflammation in patients with CD and healthy individuals. Next, DESeq2 was used to perform differential gene expression (DGE) analysis on the CD dataset. Differentially expressed genes (DEGs) between patients with CD patients and healthy individuals were identified using $\log_2FCI \geq 1$ and adjusted for $P < 0.05$. The intersections of DEGs and IRGs were used to obtain inflammation-related differentially expressed genes (IRDEGs). Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed for the IRDEGs. STRING and Cytoscape software were used to perform protein-protein interaction (PPI) network analyses. Furthermore, the cytoHubba plug-in of Cytoscape software was used to select and identify key IRDEGs. The variations in expression of key IRDEGs between patients with CD and healthy individuals and between inflammatory and non-inflammatory groups were verified through

基金项目: 国家临床重点专科项目(ZK108000);中央高水平医院临床研究专项
专项提升项目(2022-PUMCH-B-024);中央高水平医院临床研究
专项提升项目(2022-PUMCH-C-063)

作者简介: 于明鑫(1998-),男,硕士研究生.

通信作者: 杨爱明, E-mail: yangaiming@medmail.com.cn

收稿日期: 2023-10-12

网络出版时间: 2024-04-10 17:52:19

the GSE66407 and GSE179285 datasets. **Results** ssGSEA analyses of the GSE193677 dataset showed that the expression of inflammatory cells in patients with CD was significantly higher than that in healthy controls ($P < 0.001$). Immune cell levels of dendritic cells ($P < 0.001$), neutrophils ($P < 0.001$), and macrophages ($P < 0.05$) were also significantly up-regulated. Through DGE analysis, 450 DEGs were identified, including 378 up-regulated and 72 down-regulated genes. The intersection of 200 IRGs identified from the DEG database obtained 24 IRDEGs. GO and KEGG enrichment analyses showed that the IRDEGs were significantly enriched in T cell proliferation, the CXC chemokine receptor (CXCR) pathway, serine protein inhibition, and interleukin (IL)-17 signaling pathways. PPI analyses and Cytoscape software identified seven key IRDEGs, namely *IL-1 α* , selectin E (*SELE*), C-X-C motif chemokine ligand (*CXCL* 11), colony stimulating factor (*CSF*) 3, *CXCL9*, *CXCL10*, and chemokine CC motif ligand (*CCL*) 7. The seven key IRDEGs showed positive correlation with clinical disease activity to varying degrees ($P < 0.05$). Validation showed that, in the GSE66407 dataset, *IL1A*, *SELE*, *CXCL11*, *CXCL9*, *CXCL10*, and *CCL7* expression levels were significantly up-regulated in the CD and inflammation groups (all $P < 0.01$). In the GSE179285 dataset, *SELE*, *CXCL11*, *CSF3*, *CXCL9*, *CXCL10*, and *CCL7* expression levels in the CD group was higher than those in the healthy control group (all $P < 0.01$). The expression levels of the seven key IRDEGs in the inflammatory group was higher than those in the non-inflammatory group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The present study verified the expression of inflammation-related genes in CD and identified seven key IRDEGs, including *IL1A*, *SELE*, *CXCL11*, *CSF3*, *CXCL9*, *CXCL10*, and *CCL7*, which provides support for future research in the diagnosis and treatment of patients with CD.

Keywords Crohn's disease; inflammatory response; differentially expressed genes; bioinformatics

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 主要表现为胃肠道不同部位的慢性炎症。近年来CD发病率呈上升趋势^[1]。目前, CD的病因尚不明确。已有研究^[2]表明, 遗传、环境、炎症、感染与肠道菌群等因素增加了CD发生和进展的风险。CD不仅表现有肠道损伤, 还可导致肠外全身性症状, 严重影响患者的生活质量和预后^[3]。研究^[1]显示, 特异性生物标志物可以帮助临床医生在CD的诊断和干预中获益, 并在明确治疗反应和预测CD复发方面发挥作用。因此, 明确CD发生的分子机制和关键生物标志物对CD的治疗具有重要意义。目前已发现100多个与CD相关的基因。MCGOVERN等^[4]研究发现对肠道细菌的炎症反应是CD发病的关键因素, 并指出*NOD2*, *IL23R*, *ATG16L1*是CD的强相关基因。而且*NOD2/CARD15*基因与回肠受累、肠道纤维化狭窄有关^[5]。

本研究利用生物信息学方法对CD炎症相关关键基因及信号通路进行分析, 筛选并验证CD炎症相关的关键基因, 旨在为CD诊断治疗提供有利支持。

1 材料与方法

1.1 数据来源

在基因表达综合 (gene expression omnibus, GEO) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 中以“Crohn's disease”为关键词检索CD表达谱高通量测序/芯片

数据。纳入标准:(1) 数据集为肠组织样本测序数据;(2) 同时含有健康人对照和CD患者信息;(3) 数据集含有CD活动指数信息。排除标准:(1) 儿童CD;(2) 血液样本数据;(3) 药物临床试验表达谱数据。获得GSE193677、GSE66407和GSE179285 3个数据集。GSE193677数据集(461例健康人和1 157例CD患者肠组织样本)为分析数据集,GSE66407数据集(99例健康人和103例CD患者肠组织样本)和GSE179285数据集(31例健康人和168例CD患者肠组织样本)为验证数据集。炎症反应相关基因 (inflammator response related genes, IRGs) 下载自分子特征数据库 (molecular signatures database, Msigdb; <https://www.gsea-msigdb.org>), 共200个基因用于后续分析。

1.2 炎症浸润分析

利用Python3.80软件pydeseq2包对GSE193677数据集做标准化转换, 然后使用GSEAPy包的单样本基因集富集分析 (single-sample gene set enrichment analysis, ssGSEA) 获得CD患者和健康人16种炎症细胞和13种炎症分子通路的富集情况并比较, 结果利用plotly包进行分析。

1.3 炎症相关差异表达基因 (inflammation-related differentially expressed genes, IRDEGs) 筛选

利用Python3.80软件pydeseq2包对GSE193677数据集进行差异表达基因 (differential expression genes, DEGs) 分析, 筛选标准: $\log_2FC \geq 1$ 且 FDR校正 $P < 0.05$ 。

DEGs与IRGs取交集,获得IRDEGs。利用seaborn包分析IRDEGs在GSE66407数据集中的表达情况。

1.4 IRDEGs的富集分析

利用Python3.80软件GSEAPy包对IRDEGs进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因和基因组数据库(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。

1.5 IRDEGs的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建和关键IRDEGs筛选

利用STRING数据库(<http://string-db.org/>)对IRDEGs进行PPI分析。PPI网络数据导入至Cytoscape 3.80软件构建网络图,利用Cytoscape软件的cytoHubba插件筛选鉴定关键基因,并对最大团中心性(maximum clique centrality, MCC)、邻域组件中心性(neighborhood component centrality, MNC)、最大邻域组件中心性(maximum neighborhood component centrality, DNMC)、紧密中心性、度中心性和边缘渗透组件(edge percolated component, EPC)6种拟合方法分别获得得分排名前10位的关键基因,取交集获得关键IRDEGs。

1.6 关键IRDEGs与CD活动指数的相关分析

GSE193677数据集中包含健康人对照和CD患者的CD活动指数信息。分析GSE193677数据集中关键IRDEGs在5种活动指数(健康,非活动,轻度、中度、重度活动)CD患者中的表达情况。

1.7 关键IRDEGs的验证

在GSE66407和GSE179285数据集中,比较关键IRDEGs在健康对照组和CD组、炎症组和非炎症组中的表达情况。

1.8 统计学分析

2组比较由scipy包的Welch's *t*检验完成,*P*值经statsmodels包FDR方法校正;多组比较方差齐性检验使用scipy包levene函数。其中,方差齐性的多组比较由statsmodels包的单因素方差分析完成,两两比较*P*值经statsmodels包TuKey方法校正;方差不齐多组比较由scipy包的Kruskal-Wallis检验完成,两两比较由scipy包的Mann-Whitney *U*检验完成并经bonferroni方法校正*P*值。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD患者炎症浸润情况

结果显示,辅助性T细胞、中性粒细胞、调节性T

细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、巨噬细胞、NK细胞等在CD患者中表达均显著上调(图1A);13种炎症分子通路均在CD患者中显著上调(图1B)。

2.2 GSE193677数据集中IRDEGs筛选及表达结果

结果显示,共筛选出450个DEGs,其中378个上调基因,72个下调基因。同时从Msigdb数据库中获得200个IRGs。DEGs与IRGs取交集,获得24个IRDEGs。24个IRDEGs表达情况见图2。

2.3 IRDEGs富集分析

GO分析结果显示,IRDEGs在未成熟T细胞扩增调节、细胞黏附调节、CXCR趋化因子受体结合、丝氨酸蛋白抑制剂复合物等方面明显富集(图3)。KEGG通路分析显示,IRDEGs在IL-17信号通路、TNF信号通路、细胞因子及其受体相互作用、IBD等信号通路显著富集(图4)。

2.4 PPI网络构建和关键IRDEGs筛选

利用STRING数据库构建IRDEGs的PPI网络,见图5。利用Cytoscape软件cytoHubba插件中的6种拟合方法(MCC、MNC、DNMC、紧密中心性、度中心性和EPC)筛选得分(由高到低排序)前10位基因,见表1。取交集获得7个关键IRDEGs,包括*IL1A*、*SELE*、*CXCL11*、*CSF3*、*CXCL9*、*CXCL10*和*CCL7*。

2.5 关键IRDEGs与CD活动指数的相关分析

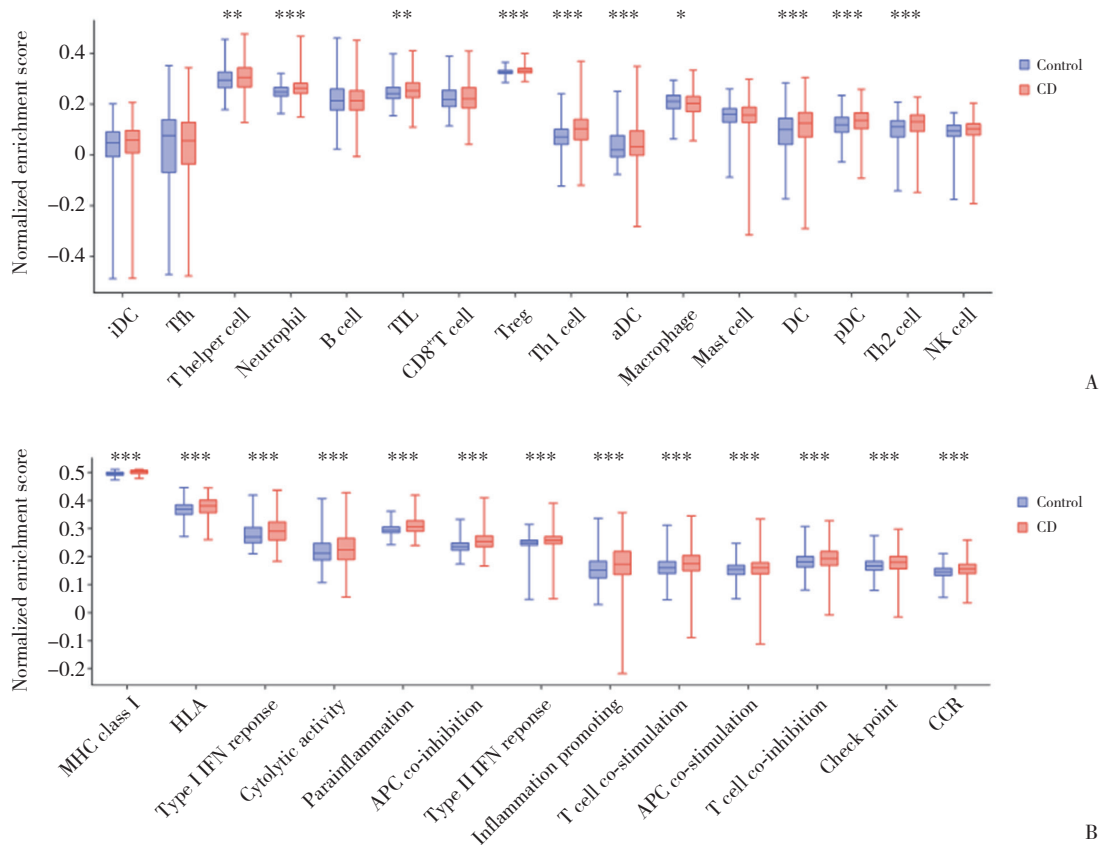
结果显示,7种关键IRDEGs在不同的临床病情活动状态下表达存在差异,并随着病情加重而呈现表达上升的趋势(图6)。

2.6 关键IRDEGs的验证

结果显示,GSE66407数据集中,与健康对照组比较,CD组中*IL1A*、*SELE*、*CXCL11*、*CXCL9*、*CXCL10*和*CCL7*表达明显升高(均*P* < 0.001);与非炎症组比较,炎症组中*IL1A*、*SELE*、*CXCL11*、*CXCL9*、*CXCL10*和*CCL7*表达也明显升高(均*P* < 0.01)。GSE179285数据集中,与健康对照组比较,CD组*SELE*、*CSF3*、*CXCL11*、*CXCL9*、*CXCL10*和*CCL7*表达均明显升高(均*P* < 0.01);与非炎症组比较,炎症组7种IRDEGs表达均明显升高(均*P* < 0.05)。见图7。

3 讨论

生物信息学研究手段有助于拓宽复杂多基因疾病的研究方向,有助于挖掘导致CD的新基因,为CD的发病机制提供新的见解。本研究通过一系列生



A, inflammatory signaling pathway enrichment; B, inflammatory cell abundance. ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$, * $P < 0.05$. iDC, interdigitating dendritic cell; Tfh, follicular helper T cell; TIL, tumor infiltrating lymphocyte; Treg, regulatory T cells; aDC, activated dendritic cell; pDC, plasma cytoid dendritic cell; Th1, T helper cell 1; Th2, T helper cell 2; NK, natural killer; MHC, major histocompatibility complex; HLA, human leukocyte antigen; IFN, interferon; APC, antigen presenting cell; CCR, c-c motif chemokine receptor.

图1 GSE193677数据集中CD患者炎症浸润情况

Fig.1 Inflammatory infiltration of CD patients in GSE193677 dataset

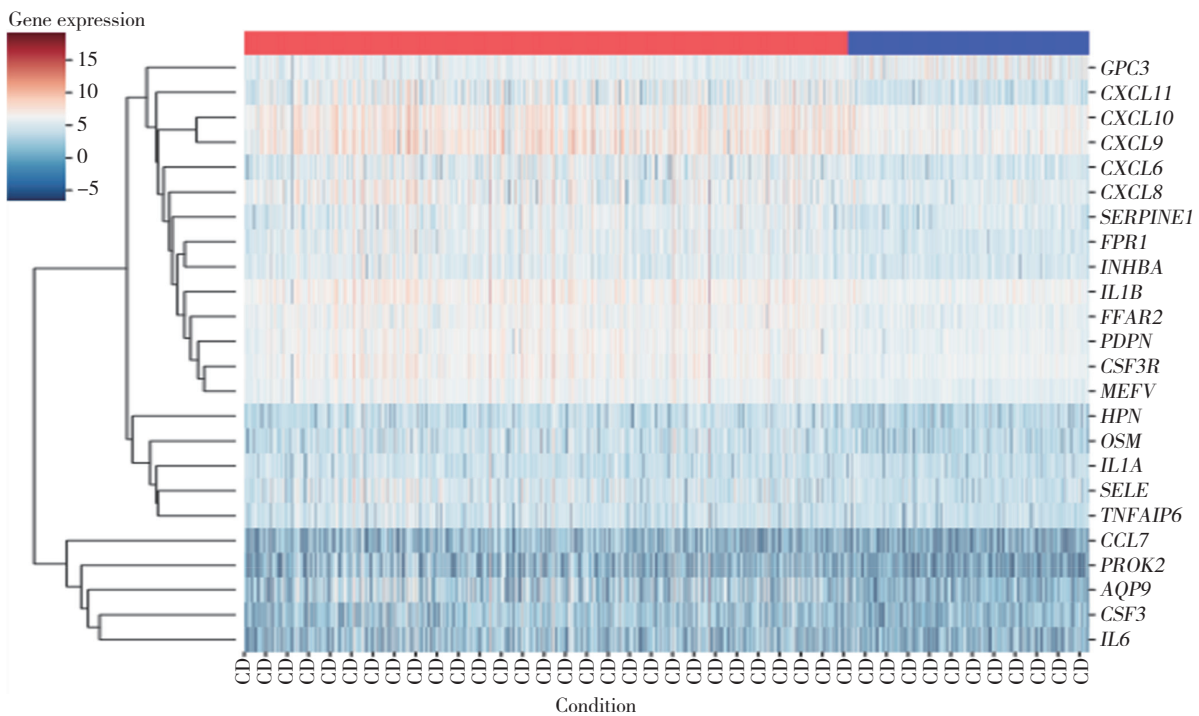


图2 GSE193677数据集中24个IRDEGs表达情况

Fig.2 Expression of 24 IRDEGs in GSE193677 dataset



A, biological process; B, molecular function; C, cellular component. The numbers in figure represented the number of genes involved.

图3 IRDEGs的GO富集分析

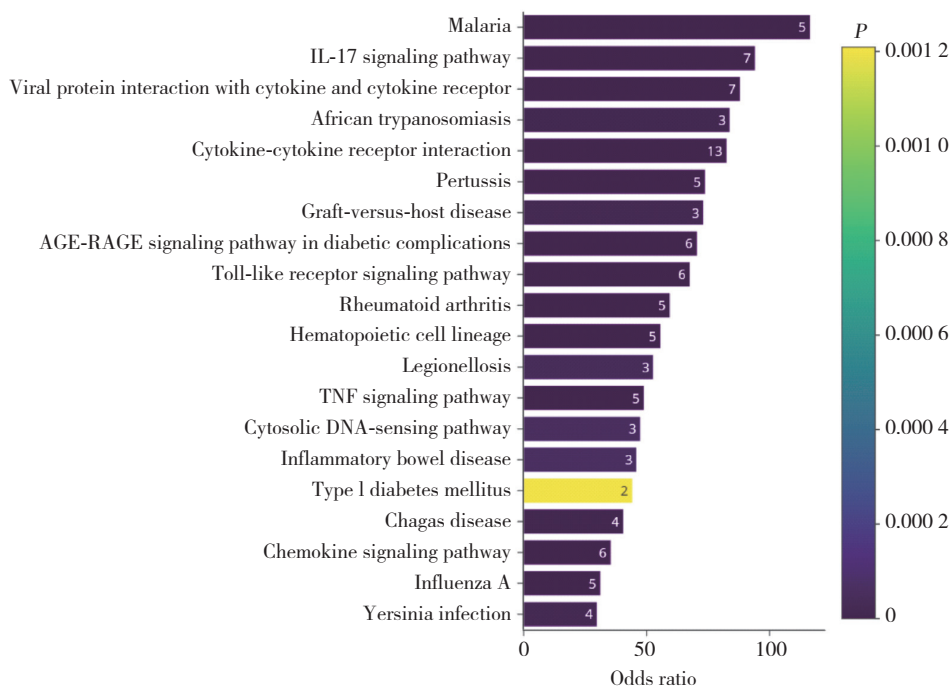
Fig.3 GO enrichment analysis of IRDEGs

物信息学分析方法,获得了CD中7个关键IRDEGs,包括IL1A、SELE、CXCL11、CSF3、CXCL9、CXCL10和CCL7;同时对7个关键IRDEGs进行了验证。GO功能富集分析中显示24个IRDEGs主要在未成熟T细胞扩增调节、细胞黏附调节、CXCR趋化因子受体结合、丝氨酸蛋白抑制剂复合物等方面明显富集;KEGG通路分析显示,IRDEGs在IL-17信号通路、TNF信号通路、细胞因子及其受体相互作用、IBD等信号通路显著富集。

多项研究^[1]报道了IBD中持续的T细胞炎症激活。CD是促炎细胞因子(IL-12、IL-18、IL-23)导致过度的T辅助细胞(T-helper cell, TH) 1和TH17细胞

反应引起的。TH1和TH17细胞分泌促炎性细胞因子IL-17、IFN- γ 和TNF,这些促炎性细胞因子通过刺激巨噬细胞、内皮细胞和单核细胞产生TNF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12和IL-18而使炎症持续存在^[6]。此外,研究^[7]显示CD患者上皮内淋巴细胞中IL-17A、IFN- γ 和TNF增加。因此,IRDEGs的KEGG通路富集分析结果表明,这些IRDEGs可能通过IL-17信号通路、TNF信号通路、细胞因子及其受体相互作用等途径参与了CD的进展。

IL1A是一种多效细胞因子,参与各种炎症反应、炎症过程和造血。产生IL-23的单核巨噬细胞在IBD发病机制中起着核心作用,近期研究^[8]发现,IL-



The numbers in figure represented the number of genes involved.

图4 IRDEGs的KEGG富集分析结果

Fig.4 KEGG enrichment analysis of IRDEGs

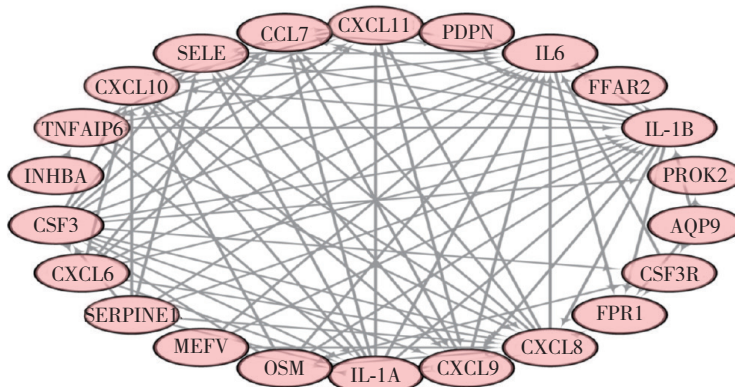


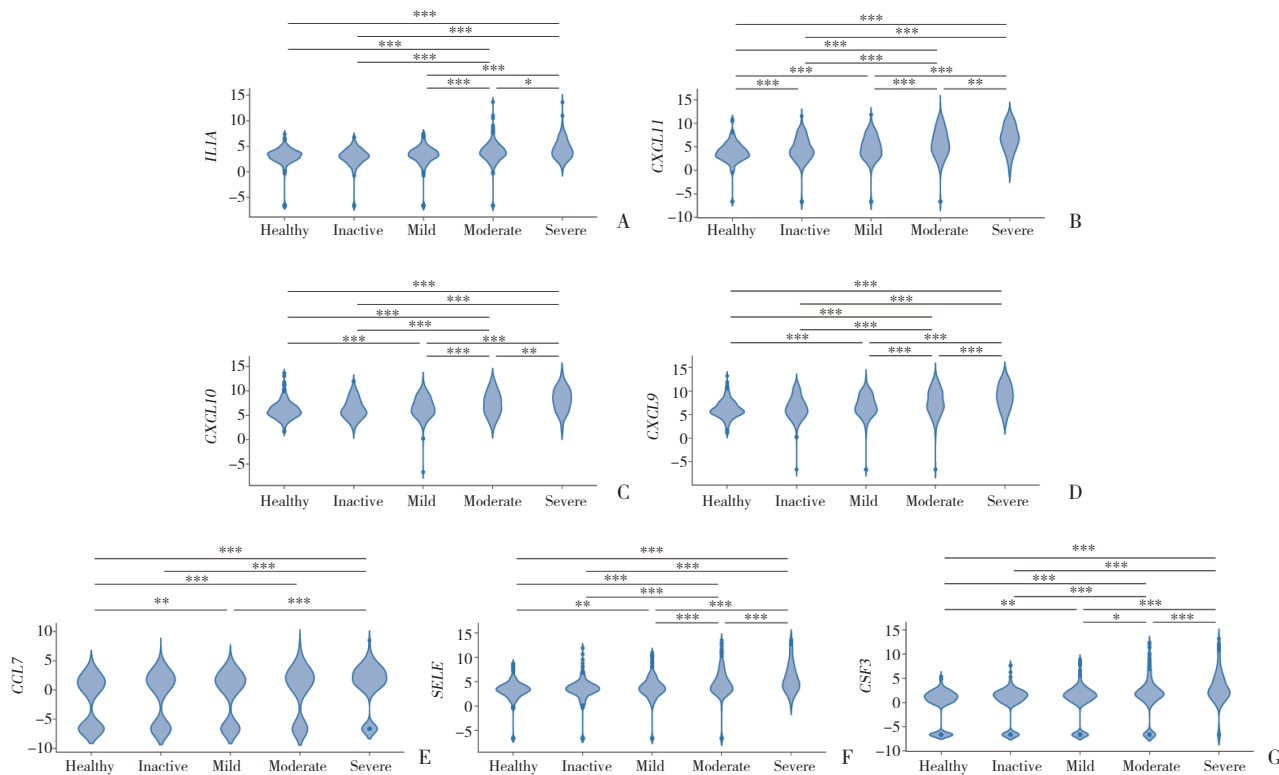
图5 PPI网络构建

Fig.5 PPI network construction

表1 6种拟合方法筛选得分前10位基因 (由高到低排序)

Tab.1 The top 10 genes screened by 6 fitting methods (ranked scores from high to low)

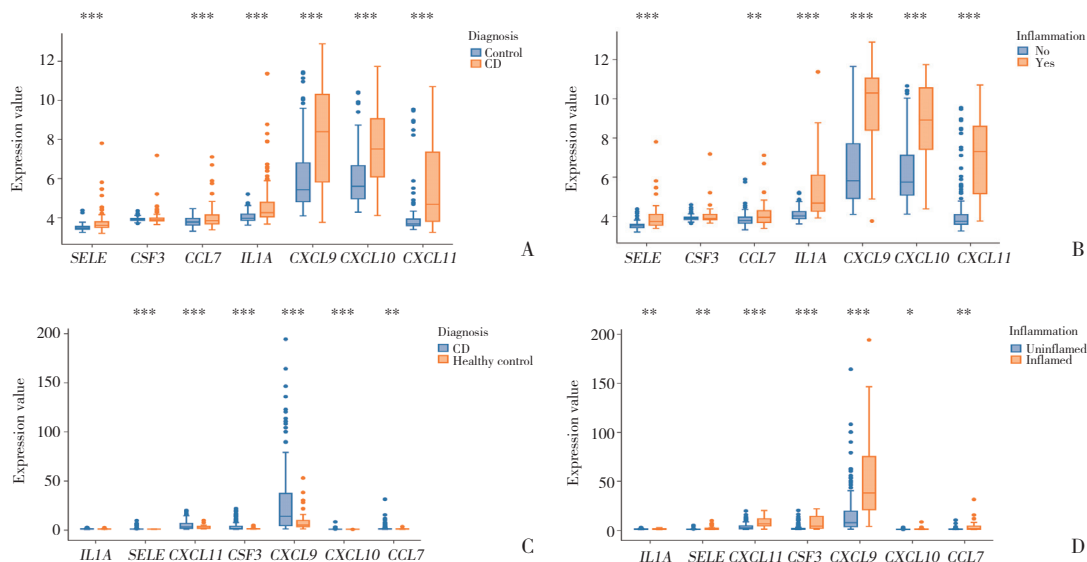
No.	MCC	MNC	EPC	DMNC	Degree	Closeness
1	IL1A	IL1A	IL1A	IL1A	IL1A	IL1A
2	IL1B	IL1B	IL1B	CXCL6	IL1B	IL1B
3	CXCL8	CXCL8	CXCL8	SELE	CXCL8	CXCL8
4	SELE	SELE	SELE	CXCL11	SELE	SELE
5	CXCL11	CXCL11	CXCL11	CSF3	CXCL11	CXCL11
6	IL6	IL6	IL6	SERPINE1	IL6	IL6
7	CSF3	CSF3	CSF3	CXCL10	CSF3	CSF3
8	CXCL9	CXCL9	CXCL9	CXCL9	CXCL9	CXCL9
9	CXCL10	CXCL10	CXCL10	CCL7	CXCL10	CXCL10
10	CCL7	CCL7	CCL7	TNFAIP6	CCL7	CCL7



A, *IL1A*; B, *CXCL11*; C, *CXCL10*; D, *CXCL9*; E, *CCL7*; F, *SELE*; G, *CSF3*. *** $P < 0.001$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

图6 关键IRDEGs在不同严重程度CD患者的表达水平比较

Fig.6 Comparison of expression levels of key IRDEGs in CD patients with different disease severity



A, B, GSE66407 dataset; C, D, GSE179285 dataset. *** $P < 0.001$; ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$.

图7 关键IRDEGs的验证结果

Fig.7 Validation results of key IRDEGs

$1\alpha/IL-1\beta$ 是调节产生IL-23的单核细胞的关键细胞因子。本研究结果显示, *IL1A*表达水平随着CD严重程度加重而升高。因此, *IL1A*可能在CD发病机制中起着关键作用。 *SELE*基因编码的蛋白存在于细胞因

子刺激的内皮细胞中,被认为是导致白细胞在炎症部位聚集的原因^[9-10]。目前,关于SELE对CD发生发展的影响尚不明确。

CXCL11、*CXCL10*、*CXCL9*均属于趋化因子超

家族成员,该家族编码分泌蛋白,参与免疫调节和炎症反应。CXCL11、CXCL10、CXCL9均能与CXCR3结合^[11]。其中,CXCL9与T细胞运输有关,CXCL9与CXCR3结合能趋化淋巴细胞。CXCL10蛋白与CXCR3结合可产生多效性作用,包括刺激单核细胞、自然杀伤细胞和T细胞迁移,以及调节黏附分子表达。近期研究^[12]发现,CD未来风险比值最高的蛋白是CXCL9,CXCL9是唯一与其他CD风险生物标志物显著相关且作用方向一致的蛋白。此外,CXCR3配体(CXCL11和CXCL9)与回肠结肠切除术后CD复发密切相关^[13]。以往也有研究^[14]指出,IBD患者黏膜上皮细胞中TLR3能介导CXCL10释放,并在活动期IBD患者中观察到CXCL10基因在结肠黏膜中表达升高。因此,可以认为CXCL11、CXCL10、CXCL9与CD发生发展关系密切。

CSF3蛋白能控制粒细胞的产生、分化和功能。研究^[15]发现与缓解期的结肠活检结果相比,活动期的结肠活检结果显示CSF3转录水平明显增加。另一项研究^[16]显示,CSF3可以作为抗TNF治疗失败的CD患者潜在的治疗靶点。本研究结果显示CSF3是CD的关键IRDEGs,同时明确了CSF3表达水平随着CD疾病严重程度增高而升高。CCL7基因编码单核细胞趋化蛋白3,是一种在炎症和转移过程中吸引巨噬细胞的分泌趋化因子。目前,关于CCL7对CD疾病发生发展的影响尚不明确。

综上所述,本研究通过生物信息学方法,筛选并验证了与CD密切相关的关键IRDEGs(*IL1A*、*SELE*、*CXCL11*、*CSF3*、*CXCL9*、*CXCL10*和*CCL7*)。为CD的治疗和诊断研究提供了理论支持。本研究属于生物信息学研究,未对获得的关键基因进行实验验证,今后将收集CD患者和健康人的组织和血液样本,进一步对7个关键IRDEGs进行论证。

参考文献:

- [1] RODA G, CHIEN NG S, KOTZE PG, et al. Crohn's disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6 (1) : 22. DOI: 10.1038/s41572-020-0156-2.
- [2] TORRES J, MEHANDRU S, COLOMBEL JF, et al. Crohn's disease [J]. Lancet, 2017, 389 (10080) : 1741-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
- [3] ANANTHAKRISHNAN AN, BERNSTEIN CN, ILIOPOULOS D,

- et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15 (1) : 39-49. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.136.
- [4] MCGOVERN DPB, KUGATHASAN S, CHO JH. Genetics of inflammatory bowel diseases [J]. Gastroenterology, 2015, 149 (5) : 1163-1176.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.001.
- [5] GAJENDRAN M, LOGANATHAN P, CATINELLA AP, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease [J]. Dis Mon, 2018, 64 (2) : 20-57. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
- [6] UHLIG HH, POWRIE F. Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease [J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 755-781. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053055.
- [7] REGNER EH, OHRI N, STAHLY A, et al. Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20 (1) : 149. DOI: 10.1186/s13075-018-1639-3.
- [8] ASCHENBRENNER D, QUARANTA M, BANERJEE S, et al. Deconvolution of monocyte responses in inflammatory bowel disease reveals an IL-1 cytokine network that regulates IL-23 in genetic and acquired IL-10 resistance [J]. Gut, 2021, 70 (6) : 1023-1036. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321731.
- [9] ABBASSI O, KISHIMOTO TK, MCINTIRE LV, et al. E-selectin supports neutrophil rolling in vitro under conditions of flow [J]. J Clin Invest, 1993, 92 (6) : 2719-2730. DOI: 10.1172/JCI116889.
- [10] JANI PK, SCHWANER E, KAJDÁCSI E, et al. Complement MASP-1 enhances adhesion between endothelial cells and neutrophils by up-regulating E-selectin expression [J]. Mol Immunol, 2016, 75: 38-47. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.05.007.
- [11] KARIN N, WILDBAUM G. The role of chemokines in shaping the balance between CD4⁺ T cell subsets and its therapeutic implications in autoimmune and cancer diseases [J]. Front Immunol, 2015, 6: 609. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00609.
- [12] LEIBOVITZH H, LEE SH, GARAY JAR, et al. Immune response and barrier dysfunction-related proteomic signatures in preclinical phase of Crohn's disease highlight earliest events of pathogenesis [J]. Gut, 2023, 72 (8) : 1462-1471. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328421.
- [13] WALSHE M, NAYERI S, JI JY, et al. A role for CXCR3 ligands as biomarkers of post-operative Crohn's disease recurrence [J]. J Crohns Colitis, 2022, 16 (6) : 900-910. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab186.
- [14] OSTVIK AE, GRANLUND AVB, BUGGE M, et al. Enhanced expression of CXCL10 in inflammatory bowel disease: potential role of mucosal Toll-like receptor 3 stimulation [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19 (2) : 265-274. DOI: 10.1002/ibd.23034.
- [15] SÖDERMAN J, BERGLIND L, ALMER S. Gene expression-genotype analysis implicates GSDMA, GSDMB, and LRRRC3C as contributors to inflammatory bowel disease susceptibility [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 834805. DOI: 10.1155/2015/834805.
- [16] YAO Y, YANG L, ZHANG Z, et al. Identification of targets for subsequent treatment of Crohn's disease patients after failure of anti-TNF therapy [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 4617-4631. DOI: 10.2147/JIR.S422881.

(编辑 武玉欣)