

基于基因表达谱探讨儿童肺炎关键基因及通路

弓伟华,孙红启,单志鸣,方盼盼,周娟娟,杨俊梅*

(郑州大学附属儿童医院检验科,郑州市儿童感染与免疫重点实验室,河南 郑州 450000)

[摘要] 目的 儿童肺炎是呼吸道常见炎症性疾病,是全球5岁以下儿童常见死因。探索儿童肺炎早期诊断关键基因及通路对研究肺炎发病机制具有重要意义。**方法** 从基因表达谱(gene expression omnibus, GEO)数据库筛选儿童肺炎数据集,通过GEO2R筛选差异基因(differentially expressed genes, DEGs),对DEGs进行分析筛选关键基因和核心基因。最后,通过GSE42834验证集进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。**结果** 共获得375个DEGs,其中96个上调,279个下调。基因本体(gene ontology, GO)分析揭示差异基因主要在免疫效应过程、细胞活化、细胞分泌、免疫分子结合、补体受体活性等富集;京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析提示差异基因主要在免疫和感染性疾病通路富集。通过蛋白互作分析获得前5位关键基因,分别是HLA-A、MAPK14、CD8A、HIST2H2AC、IL2RB, ROC曲线分析揭示MAPK14、CD8A、HIST2H2AC和IL2RB基因的AUC均 >0.7 ;进一步分析提示IL2RB可能是通过调控JAK-STAT信号通路参与肺炎发病机制的核心基因。**结论** HLA-A、MAPK14、CD8A、HIST2H2AC、IL2RB是儿童肺炎早期诊断关键基因,核心基因IL2RB通过调控JAK-STAT信号通路参与儿童肺炎发病机制。

[关键词] 肺炎;基因表达;儿童 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.002

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)05-0501-07

Investigation into key genes and pathways of pneumonia in children based on gene expression profile

GONG Wei-hua, SUN Hong-qi, SHAN Zhi-ming, FANG Pan-pan,

ZHOU Juan-juan, YANG Jun-mei*

(Department of Clinical Laboratory and Immunity, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou Key Laboratory of Children's Infection Henan Province, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective** Pneumonia in children is a common inflammatory disease of the respiratory system and the most common cause of death in children under 5 years worldwide. Exploring the key genes and pathways of early diagnosis of pneumonia in children is of great significance for studying the pathogenesis of pneumonia. **Methods** The dataset was screened from Gene Expression Omnibus (GEO) database, and differentially expressed genes were screened by GEO2R. Key genes and core genes of DEGs were analyzed and screened. Finally, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted using GSE42834 dataset. **Results** A total of 375 DEGs were obtained, of which 96 were up-regulated and 279 were down-regulated. Gene ontology (GO) analysis revealed that DEGs were mainly enriched in immune effector process, cell activation, cell secretion, immune molecule binding, and complement receptor activity. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis suggested that DEGs were mainly enriched in immune and infectious disease pathways. The top 5 key genes were

[收稿日期]2023-05-27

[作者简介]弓伟华(1995-),女,河南郑州人,郑州大学附属儿童医院,郑州市儿童感染与免疫重点实验室临床医学检验技师,医学硕士,从事免疫学检验和肿瘤免疫研究。

* 通信作者。E-mail: yangjunmei7683@163.com

identified through Protein Protein Interaction (PPI) analysis, namely HLA-A, MAPK14, CD8A, HIST2H2AC, and IL2RB. The areas under ROC curve of MAPK14, CD8A, HIST2H2AC and IL2RB were all greater than 0.7, which showed good diagnostic value. Further analysis suggested that IL2RB might be the core gene involved in the pathogenesis of pneumonia by regulating the JAK-STAT signaling pathway. **Conclusion** HLA-A, MAPK14, CD8A, HIST2H2AC and IL2RB are key genes for early diagnosis of pneumonia in children. IL2RB, the core gene, participates in the pathogenesis of pneumonia in children by regulating the JAK-STAT signaling pathway.

[Key words] pneumonia; gene expression; child

肺炎是儿童常见的呼吸道炎症性疾病。流行病学调查显示,2020年我国5岁以下儿童肺炎感染的发病率高达65%^[1]。世界卫生组织估计,全球每年约有200万儿童死于肺炎,是全球5岁以下儿童常见死因^[2]。临床医生常根据血常规、炎性指标、胸片来诊断肺炎具有一定局限性。近年来,儿童肺炎病原菌构成复杂,越来越多的临床肺炎由一种以上病原体连续或同时作用引起,抗生素治疗并不能达到理想的治疗效果。儿童肺炎临床症状不特异,易出现误诊、漏诊等情况,患儿延误治疗。因此,探索儿童肺炎的新型早期诊断指标,为指导临床更加合理诊治提供科学依据。

1 材料与 方法

1.1 数据来源 从GEO数据库下载微阵列数据集GSE103119。该数据集基于GPL10558平台,即Illumina HumanHT-12 V4.0 expression beadchip,包含152个儿童肺炎样本和20个儿童健康对照样本。

1.2 差异基因筛选 根据筛选条件: P 值 <0.05 和2组间差异倍数 >2 ($P < 0.05$ 和 $|\text{Log}_2\text{FC}| > 1$),使用GEO2R对数据集进行分析,筛选儿童肺炎组和健康对照组差异基因。同时下载基因表达矩阵数据进行聚类分析。

1.3 GO功能和KEGG途径富集分析 GO通常分为生物学过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular components, CC)和分子功能(molecular function, MF)3个方面,通过注释基因和蛋白质功能,预测其潜在的生物学价值。KEGG通过大规模数据集将基因组信息与高级别系统功能关联,以网络的形式研究基因的高级功能。本研究使用WebGestalt数据库对差异基因进行GO和KEGG富集分析,筛选差异基因参与的重要生物过程和信号通路。

1.4 PPI网络构建 STRING数据库根据基因表

达数据预测蛋白质之间的相互作用^[3-4],构建差异基因的PPI网络,网络的置信度分数 ≥ 0.9 。将PPI网络的文本文件导入Cytoscape软件进行可视化,随后通过CytoHubba插件识别关键基因。

1.5 关键基因诊断价值评价和组织/器官特异性基因鉴定 根据检索条件筛选GSE42834数据集验证关键基因的表达。下载训练组和验证组数据表达矩阵文件和GPL平台探针注释文件,通过获取肺炎组和健康对照组关键基因表达值,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并通过计算曲线下面积(area under curve, AUC)评价关键基因的诊断效能。通过BioGPS数据库分析关键基因在不同组织/器官特异性表达情况,根据筛选标准识别组织/器官特异性表达基因。筛选标准:基因在特定组织中的表达量是所有组织表达量中位数的10倍以上,基因的第二高表达水平不到最高表达水平的1/3^[5]。

2 结 果

2.1 差异基因分析 GEO2R分析获得11 321个差异基因,5 609个基因上调,5 712个基因下调。以 $P < 0.05$ 和 $|\text{Log}_2\text{FC}| > 1$ 为筛选条件共筛选出375个差异基因,其中包括278个上调基因和97个下调基因,把 $|\log\text{FC}|$ 前30名差异基因做热图(图1)。结果显示,基因表达上调的前五位基因是ZDHHC19、ARG1、GPR84、MCEMP1、VNN1,基因表达下调的前五位基因是FCER1A、CCR3、HLA-A、FGFBP2、HEMGN。

2.2 GO功能和KEGG通路富集分析 以 $\text{FDR} < 0.05$ 为筛选条件,对差异基因进行富集分析。GO分析结果显示(图2A),显著富集的生物过程包括免疫效应过程、细胞活化、囊泡介导的转运、分泌、细胞分泌等。主要在细胞质囊泡、分泌性囊泡、分泌颗粒、全膜、囊泡膜等细胞成分富集。差异基因主要参与碳水化合物结合、免疫球蛋白结合、IgG结合和补

体受体活性。KEGG 通路分析表明(图 2B), 差异基因主要与破骨细胞分化、系统性红斑狼疮、利什曼病、金黄色葡萄球菌感染等通路有关。

2.3 PPI 网络构建和关键基因分析 将 375 个差异基因导入 STRING 数据库构建 PPI 网络。删掉没有连接的点, 形成一个由 121 个节点(靶点蛋白)和 146 个边(蛋白质相互作用)组成的网络图(图 3A)。将网络的文本数据导出至 Cytoscape 软件进一步分析, 通过 CytoHubba 插件, 根据三种不同的算法(BottleNeck、Closeness、Stress)筛选出得分最高的前 10 位关键基因(图 3B)。最后通过韦恩工具筛选 5 个交集基因, 分别是 HLA-A、MAPK14、CD8A、HIST2H2AC、IL2RB(图 3C)。

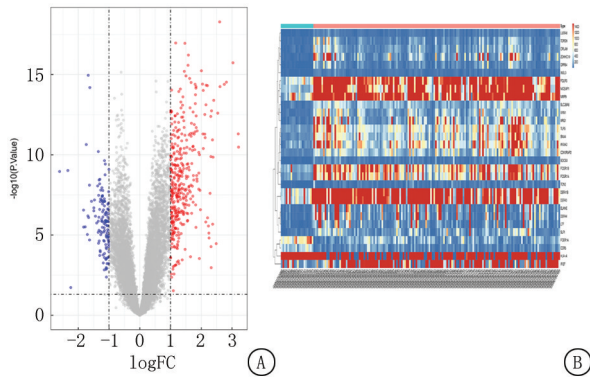


图 1 差异基因筛选
A.肺炎组和对照组差异基因火山图 注:图中每个点代表一个基因。红色、蓝色和灰色分别代表上调、下调和无统计学差异的基因。B.肺炎组和对照组前 30 个差异基因热图。注:图中浅蓝色标注区为对照组,粉色标注区为肺炎组

Figure 1 Differentially expressed gene screening

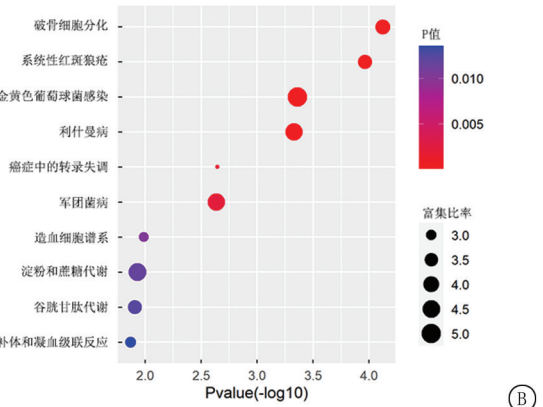
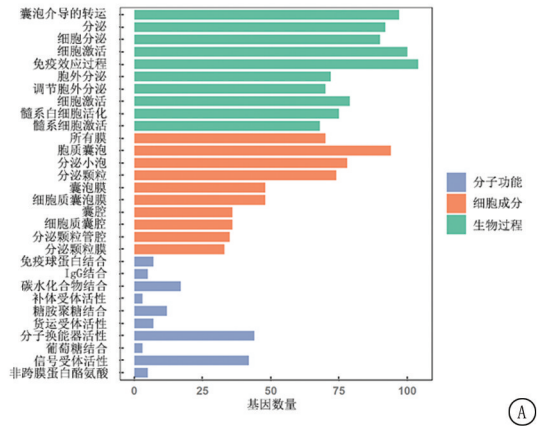


图 2 差异基因 GO 和 KEGG 分析
A.GO 功能富集分析;B.KEGG 通路富集分析 注:气泡越大表示通路富集的基因数目越多,气泡颜色越红表示富集程度越强

Figure 2 GO and KEGG analysis of differentially expressed gene

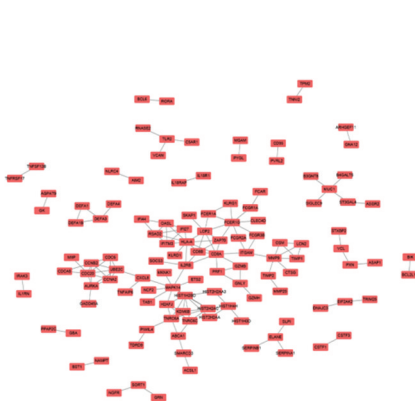


图 3 PPI 网络构建和关键基因分析
A.差异基因相互作用网络图;B.不同算法关键基因相互作用关系图;C.关键基因韦恩图

Figure 3 PPI network construction and key gene analysis

2.4 关键基因诊断价值评估和组织/器官特异性基因鉴定 对数据表达矩阵中关键基因的相对表达值进行 ROC 曲线分析并判断基因的诊断效能(图 4A)。结果发现,MAPK14、CD8A、HIST2H2AC 和 IL2RB 基因的 AUC 均>0.7,具有较高的诊断价值(表 1)。同时通过 BioGPS 数据库寻找关键基因在不同组织/器官的表达分布情况。结果表明,HLA-A 在人体多个组织/器官均有表达,MAPK14 在多个组织/器官低表达,但在淋巴细胞中的表达相对较高,CD8A 在胸腺和 CD8⁺ T 淋巴细胞中高表达, HIST2H2AC 在组织/器官中的表达情况未明,

IL2RB 在多数组织/器官没有表达,但在 CD56⁺ NK 细胞中呈特异性表达(图 4B、4C)。

表 1 关键基因表达水平受试者工作特征曲线分析

Table 1 ROC curve analysis of expression levels in key gene

基因	GSE103119		GSE42834	
	曲线下面积	P 值	曲线下面积	P 值
HLA	0.602	0.140	0.694	0.262
MAPK14	0.913	0.001	0.917	0.016
CD8A	0.804	0.001	0.944	0.010
HIST2H2AC	0.955	0.001	0.972	0.006
IL2RB	0.869	0.001	0.917	0.016

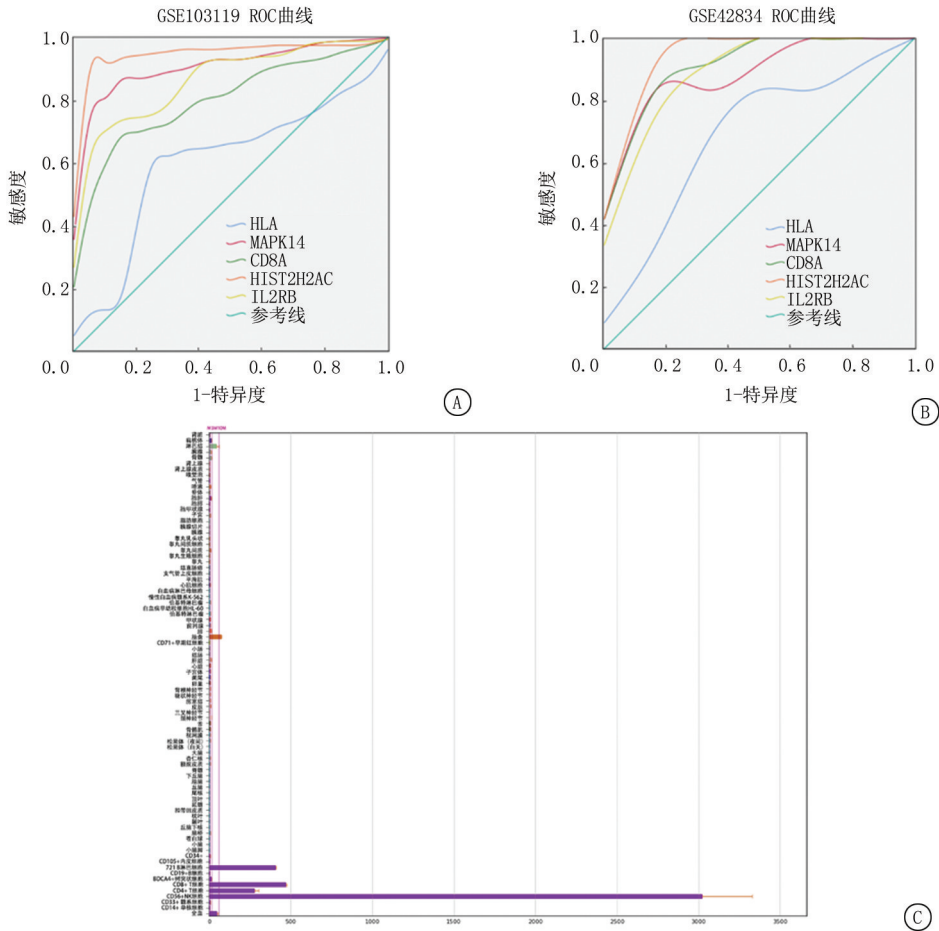


图 4 关键基因表达分析

A.GSE103119 中关键基因表达水平的 ROC 曲线;B.GSE42834 中关键基因表达水平的 ROC 曲线;C.人体组织/器官 IL2RB 表达图 注:横轴表示 IL2RB 在组织/器官中的表达量,M 表示表达量的中位数

Figure 4 Analysis of key gene expression

2.5 核心基因分析 为了寻找核心基因,对筛选的 5 个关键基因重新进行相互作用分析。如图 5A 所示,IL2RB 基因处于中心位置,视为核心基因。聚类分析结果显示,IL2RB 在白介素介导的信号通路、细胞因子介导的信号通路和细胞表面受体信号通路涉及的功能过程相关,途径聚类主要有 Th 细胞分化、T 细胞白血病病毒感染、JAK-STAT 信号

通路和麻疹相关通路,疾病聚类显示 IL2RB 与免疫相关疾病显著相关(表 2)。为了研究 IL2RB 参与肺炎发生发展的具体机制,绘制其与肺组织特异性表达基因之间的关系网络图(图 5B)。结果显示,IL2RB 与 IL2RA 和 STAT1 相互作用共同参与肺炎发生。核心基因与肺炎相关基因通路分析发现,IL2RB 基因可能通过调控 JAK-STAT 信号通路参

与肺炎发生(图 5C)。

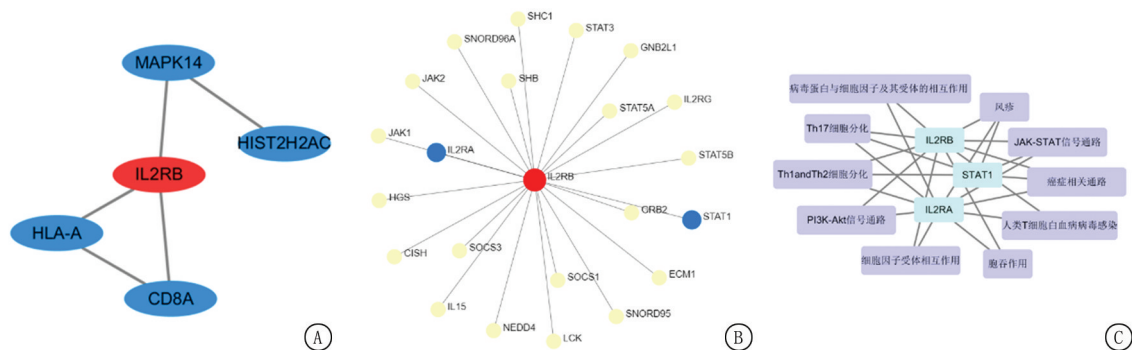


图 5 核心基因分析

A.关键基因 PPI 网络图;B.肺特异性表达基因图;C.肺炎相关通路分析

Figure 5 Core gene analysis

表 2 IL2RB 生物学功能、通路和相关疾病聚类富集分析结果

Table 2 Cluster enrichment analysis of biological functions, pathways and related diseases of IL2RB

生物学过程	KEGG 通路	疾病
IL-15 介导的信号通路	Th1 和 Th2 细胞分化	原发性免疫缺陷病
IL-2 介导的信号通路	Th17 细胞分化	联合免疫缺陷病
细胞因子介导的信号通路	人类 T 细胞白血病病毒 1 型感染	淋巴细胞减少症
IL-9 介导的信号通路	JAK-STAT 信号通路	类风湿性关节炎
细胞表面受体信号通路	麻疹相关通路	T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
IL-7 介导的信号通路	癌症相关通路	获得性免疫缺陷综合症
细胞间黏附的正向调节	原发性免疫缺陷通路	血液肿瘤
蛋白磷酸化	PI3K-Akt 信号通路	青少年类风湿性关节炎
MAPK 级联途径	病毒蛋白与细胞因子及其受体的相互作用	严重联合免疫缺陷病

3 讨论

肺炎是儿童时期常见呼吸道急性感染性疾病,也是全球 5 岁以下儿童感染和死亡的常见原因。肺炎可有多种病原微生物感染引起,临床检出率低,增加早期诊疗的复杂性。误诊漏诊易出现脓毒血症、呼吸窘迫等并发症,严重影响患儿预后^[6]。目前缺乏儿童肺炎特异性诊断标志物,发病机制也尚未完全阐明。近年来生物信息技术成熟发展,凭借在线数据全方位、多层次、高通量等技术优势快速筛选疾病相关基因及重要通路,实现早期精准诊治。本研究探索儿童肺炎关键基因和重要通路,对研究疾病的发病机制、早期诊断、及时治疗有重要指导意义。

本研究从公共数据库获取基因表达谱数据,通过差异基因分析探索肺炎发生的分子机制。综合整个研究发现 HLA-A、MAPK14、CD8A、HIST2H2AC、IL2RB 可能参与儿童肺炎感染的生物过程并在肺炎发生发展中有重要意义。首先,从 GEO 数据库获取儿童肺炎相关数据,利用 R 语言及生物信息学技术识别 375 个差异基因,96 个上调基因,279 个下调基因。GO 与 KEGG 相关通路分析揭示,差异基因可能在免疫相关生物过程和分子

功能上发挥作用,如免疫效应过程、细胞活化、囊泡介导的转运、细胞分泌等过程;并参与多种疾病发病机制,如系统性红斑狼疮、利什曼病、金黄色葡萄球菌感染等。先前许多研究发现免疫相关过程在肺炎的发生发展中占有重要分量^[7-9]。随后对差异基因进行 PPI 网络分析,最终筛选出 HLA-A、MAPK14、CD8A、HIST2H2AC、IL2RB 基因可能是参与儿童肺炎发生的关键基因。HLA-A 是 HLA I 类重链副核苷酸,在免疫系统中发挥重要作用。研究发现 HLA-A 参与急性呼吸窘迫综合征^[10]、新型冠状病毒肺炎^[11]、糖尿病肾病^[12]等免疫相关疾病发病机制。MAPK14-丝裂原活化蛋白激酶 14,编码 MAP 激酶。MAP 激酶是许多生物过程信号整合点,参与细胞增殖、分化、发育等生物过程,在调控应激相关反应和细胞周期方面发挥作用^[13-14]。CD8A 多数存在于细胞毒性 T 淋巴细胞表达的糖蛋白,在免疫系统中参与细胞间的相互作用^[15-16]。相关研究报道,CD8A 参与 COVID-19 感染患者的免疫应答^[17-18]。通常 HIST2H2AC 仅在未分化或增殖细胞中表达,但在癌症中发生非等位变异表达。报道发现 HIST2H2AC 是慢性淋巴细胞白血病的诊断标志物^[19]。IL2RB 是白细胞介素 2 受体 β 亚

基,通过激活 T 细胞分化促进增殖,参与 T 细胞介导的免疫反应、受体介导的内吞作用和有丝分裂信号转导等^[20]。这些研究结果表明本研究筛选出的关键基因可能通过免疫途径影响儿童肺炎的发生发展,但关键基因如何参与肺炎发生的具体机制需要进一步探索。

为了筛选影响肺炎发展的核心基因,对筛选的关键基因进行诊断价值评价和组织/器官特异性基因分析。MAPK14、CD8A、HIST2H2AC 和 IL2RB 在肺炎中存在差异表达,ROC 曲线分析发现其 AUC 均 >0.7 ,具有较高的诊断价值。且 IL2RB 在 CD56⁺ NK 细胞中呈特异性表达,其他关键基因在人体组织/器官表达情况非特异或未明。重新对 5 个关键基因进行相互作用分析发现,IL2RB 占据中心位置。IL2RB 又称 CD122,是 IL-2 受体的一个亚基,主要在 NK 细胞、T 细胞和树突状细胞中表达,通过结合 IL-2 调节免疫系统,介导 IL-2R 和 IL-15R51 信号转导。IL2RB 表达与肿瘤浸润淋巴细胞和巨噬细胞表达丰度呈正相关,已发现参与肺癌、结直肠癌、多发性硬化症、冠心病及自身免疫病等多种疾病进展^[21]。有文献报道,IL2RB 在肿瘤细胞中表达水平越高提示患者预后越差^[20]。IL2RB 是免疫系统的重要调节因子,据报道 IL2RB 在脓毒症中差异表达,可能是脓毒症的潜在诊断标志物^[22]。以上信息推测 IL2RB 可能在肺炎相关免疫炎症性疾病中发挥作用。

本研究进一步对 IL2RB 进行聚类分析,发现 IL2RB 与白细胞介素介导的信号通路、细胞因子介导的信号通路和细胞表面受体信号通路涉及的功能过程相关;参与 Th 细胞分化、T 细胞白血病病毒感染、JAK-STAT 信号通路和麻疹相关通路;且与免疫相关疾病显著相关。核心基因 IL2RB 与肺炎相关肺组织特异性表达基因 IL2RA 和 STAT1 直接相关,可能通过调控 JAK-STAT 信号通路共同参与肺炎的发病机制^[23]。JAK/STAT 是维持人体发育和体内平衡的重要信号通路,参与调控多种细胞因子和生长因子的信号传导,参与多种疾病发病机制^[24]。当细胞因子与相应受体结合后,JAKs 激活 STATs,STATs 磷酸化并形成二聚体,进入细胞核与 DNA 结合,调节靶基因表达,并将细胞外因子传递到细胞内,引发细胞因子风暴^[25-26]。JAKs 不仅激活 STATs,还能介导 MAP 激酶、PI3K 激酶等分子募集。JAK 属于细胞内蛋白酪氨酸激酶家族,该家族由 JAK1-3 和 TYK2 组成,在细胞中普遍表达。JAK 介导的信号参与细胞增殖和迁移,调节由干扰

素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-4 和 IL-10 等细胞因子介导的免疫应答。研究发现 JAK 抑制剂在治疗新型冠状病毒感染肺炎中具有重要作用^[26]。本研究结果提示,IL2RB 可能是儿童肺炎的核心基因,通过 JAK-STAT 信号通路参与肺炎的发生,提示 IL2RB 可作为识别儿童肺炎早期感染的生物标志物。未来研究应收集更多临床样本,探索关键基因在儿童肺炎中的表达,进一步研究基因在肺炎中的具体作用。

综上所述,HLA-A、MAPK14、CD8A、HIST2H2AC、IL2RB 是儿童肺炎早期诊断关键基因,其中 IL2RB 是核心且特异性表达基因,通过调控 JAK-STAT 信号通路参与儿童肺炎发病机制。这些发现为儿童肺炎早期诊断和积极干预提供新靶点,为未来研究开拓新思路,有助于改善患者的诊断与治疗。

[参考文献]

- [1] Sun Y, Li H, Pei Z, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study [J]. *Vaccine*, 2020, 38(52): 8362-8370.
- [2] Khan DSA, Naseem R, Salam RA, et al. Interventions for high-burden infectious diseases in children and adolescents: a meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2022, 149 (Suppl 5): e2021053852C.
- [3] Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [4] Fernando PC, Mabee PM, Zeng E. Integration of anatomy ontology data with protein-protein interaction networks improves the candidate gene prediction accuracy for anatomical entities [J]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(1): 442.
- [5] Wang H, Zhu H, Zhu W, et al. Bioinformatic analysis identifies potential key genes in the pathogenesis of turner syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 104.
- [6] Wang Y, Yu X, Liu F, et al. Respiratory microbiota imbalance in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1): 2202272.
- [7] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes [J]. *Cell*, 2021, 184(1): 149-168.e117.
- [8] Palani S, Bansal S, Verma AK, et al. Type I IFN signaling is essential for preventing IFN- γ hyperproduction and subsequent deterioration of antibacterial immunity during postinfluenza pneumococcal infection [J]. *J Immunol*, 2022, 209(1): 128-135.

- [9] Na E, Allen E, Baird LA, et al. Epithelial LIF signaling limits apoptosis and lung injury during bacterial pneumonia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(4): L550–L563.
- [10] Carter B, Huang P, Liu G, et al. A pan-variant mRNA-LNP T cell vaccine protects HLA transgenic mice from mortality after infection with SARS-CoV-2 Beta[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1135815.
- [11] Castelli EC, De Castro MV, Naslavsky MS, et al. MUC22, HLA-A, and HLA-DOB variants and COVID-19 in resilient super-agers from Brazil [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975918.
- [12] Jin H, Kim YA, Lee Y, et al. Identification of genetic variants associated with diabetic kidney disease in multiple Korean cohorts via a genome-wide association study mega-analysis [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 16.
- [13] Oliveira CA, Mercês É AB, Portela FS, et al. Benefits of high-intensity interval training compared to continuous training to reduce apoptotic markers in female rats with cisplatin nephrotoxicity-possible modulatory role of IL-11 [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3/4): 566–575.
- [14] Akaras N, Gur C, Kucukler S, et al. Zingerone reduces sodium arsenite-induced nephrotoxicity by regulating oxidative stress, inflammation, apoptosis and histopathological changes [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 374: 110410.
- [15] Wang S, Kuai Y, Lin S, et al. NF- κ B Activator 1 downregulation in macrophages activates STAT3 to promote adenoma-adenocarcinoma transition and immunosuppression in colorectal cancer[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 115.
- [16] Kolostova K, Pospisilova E, Matkowski R, et al. Immune activation of the monocyte-derived dendritic cells using patients own circulating tumor cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(12): 2901–2911.
- [17] Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 453–455.
- [18] Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 842–844.
- [19] Monteiro FL, Vitorino R, Wang J, et al. The histone H2A isoform Hist2h2ac is a novel regulator of proliferation and epithelial-mesenchymal transition in mammary epithelial and in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2017, 396: 42–52.
- [20] Li G, Wang Y, Cheng Y. IL2RB is a Prognostic biomarker associated with immune infiltrates in pan-cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 2043880.
- [21] Alderdice M, Craig SG, Humphries MP, et al. Evolutionary genetic algorithm identifies IL2RB as a potential predictive biomarker for immune-checkpoint therapy in colorectal cancer [J]. *NAR Genom Bioinform*, 2021, 3(2): lqab016.
- [22] Lu J, Li Q, Wu Z, et al. Two gene set variation indexes as potential diagnostic tool for sepsis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 2749–2759.
- [23] Huang J, Zhang T, Zou X, et al. Panton-valentine leucocidin carrying *Staphylococcus aureus* causing necrotizing pneumonia inactivates the JAK/STAT signaling pathway and increases the expression of inflammatory cytokines[J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 86: 104582.
- [24] Tzeng HT, Chyuan IT, Lai JH. Targeting the JAK-STAT pathway in autoimmune diseases and cancers: a focus on molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114760.
- [25] Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12): 843–862.
- [26] Zhang X, Zhang Y, Qiao W, et al. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106749.

(本文编辑:刘斯静)