

基于生物信息学筛选和分析小儿溃疡性结肠炎的潜在生物标志物



邹秋凤, 邹佳英, 李丽娟, 方小玲, 黄文娟

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院新生儿科 (广西桂林 541000)

【摘要】目的 利用生物信息学筛选和分析小儿溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的潜在基因生物标志物。方法 从基因表达数据库 GEO 中下载炎症性肠病数据集 GSE126124 的表达谱数据。使用 GEO2R 获取基因数据集中小儿 UC 组织与相应正常组织的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。DAVID、STRING 数据库对 DEGs 进行生物学功能、通路富集分析和蛋白质-蛋白质相互作用分析。Cytoscape 基于蛋白质-蛋白质相互作用网络鉴定关键基因, KEGG 分析关键基因的通路富集情况。结果 获得了 153 个 DEGs, 包括 92 个高表达基因和 61 个低表达基因。高表达 DEGs 显著富集的生物学功能和通路有外部刺激反应、金黄色葡萄球菌感染和 IL-17 信号通路等。低表达的 DEGs 显著富集的生物学功能和通路有转运、膜的成分和代谢通路等。此外, 10 个 DEGs 可作为关键基因, 包括 *Cxcl1*、*Cxcl2*、*Cxcl10*、*Cxcr2*、*Il1rn*、*Fcgr3a*、*Cxcr1*、*S100a12*、*Ido1* 和 *Ccl24*。关键基因显著富集的通路有趋化因子、病毒蛋白与细胞因子及受体的作用、幽门螺杆菌感染上皮细胞、IL-17 和 TNF 信号通路。结论 本研究发现了小儿 UC 的 153 个 DEGs, 其中 10 个关键基因有可能在小儿 UC 的发生发展中起重要作用。

【关键词】 小儿; 溃疡性结肠炎; 基因; 生物信息学; 生物标志物

Bioinformatics-based screening and analysis of potential biomarkers in pediatric ulcerative colitis

ZOU Qiufeng, ZOU Jiaying, LI Lijuan, FANG Xiaoling, HUANG Wenjuan

Department of Neonatology, The 924st Hospital of People's Liberation Army, Guilin 541000, Guangxi Province, China

Corresponding author: HUANG Wenjuan, Email: xsek89167@163.com

【Abstract】Objective Bioinformatics analysis was performed to screen and identify the underlying gene biomarkers in pediatric ulcerative colitis (UC) patients. Methods GSE126124 dataset, the mRNA expression profile of inflammatory bowel disease, was downloaded from the gene expression omnibus (GEO) database. GEO2R was utilized to obtain differentially expressed genes (DEGs) between pediatric ulcerative colitis tissues and corresponding normal tissues in the dataset. Functional and pathway enrichment analysis and protein-protein interaction analysis of DEGs were conducted using the DAVID and STRING database. The Cytoscape software was used to analyze protein-protein interaction network

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202302036

基金项目: 桂林市技术与推广计划项目 (202012E15593)

通信作者: 黄文娟, 副教授, 副主任医师, Email: xsek89167@163.com

and hub genes. At last, the KEGG analyzed the biology and pathway enrichment of hub genes.

Results A total of 153 DEGs were obtained, including 92 up-regulated and 61 down-regulated genes. Functional and pathway enrichment analysis showed that up-regulated DEGs were significantly enriched in the external stimulus, staphylococcus aureus infection and IL-17 signaling pathway. Functional and pathway enrichment analysis showed that down-regulated DEGs were significantly enriched in the transport, membrane composition and metabolic pathway. Furthermore, 10 DEGs were considered hub genes, including *Cxcl1*, *Cxcl2*, *Cxcl10*, *Cxcr2*, *Il1rn*, *Fcgr3a*, *Cxcr1*, *S100a12*, *Ido1* and *Ccl24*. Pathway enrichment analysis showed that hub genes were significantly enriched in the chemokines, the interaction between viral proteins and cytokines and receptors, epithelial cells infected by *Helicobacter pylori*, IL-17 and TNF. **Conclusion** This research found 153 DEGs, in which 10 hub genes may play an important role in the occurrence and development of pediatric UC.

【Keywords】 Pediatric; Ulcerative colitis; Gene; Bioinformatics; Biomarkers

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因复杂的慢性非特异性肠道炎性疾病, 主要累及结肠和直肠^[1]。根据既往流行病学研究报道, UC 的发病率为 1~32/10 万人年^[2]。约 20% 的 UC 患者确诊时 < 18 岁, 小儿 UC 的诊断年龄中位数为 10~14 岁^[3]。与成人 UC 相比, 小儿 UC 的特点是结肠受累更广泛, 疾病更具侵略性^[4]。60%~80% 的患儿表现为大范围溃疡, 10 年的手术切除率高达 30%~40%^[5-6]。近年来, 病因不明的小儿 UC 发病率呈快速上升趋势^[7]。肠道炎症和黏膜损伤是 UC 的主要形式。正常情况下, 黏液层、肠道上皮和肠道免疫系统共同构成肠道物理屏障, 避免了肠道细菌和抗原不适当的免疫激活^[8]。在 UC 状态下, 炎症和免疫细胞富集在肠道黏膜, 肠道通透性发生了变化。基于微阵列和高通量 PCR 技术, UC 和正常组织的 mRNA 表达谱被确定。目前, 全基因组关联研究已确定了 UC 的 23 个易感基因^[9], 然而, 小儿 UC 相关的生物信息学研究有限。本研究基于基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO), 采用生物信息学技术探讨小儿 UC 相关差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 的生物学功能, 为小儿 UC 的机制研究和诊治提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 微阵列数据的预处理

从 GEO 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 下载 UC 数据集 GSE126124 的基因表达谱 (Affymetrix GPL6244 平台, Affymetrix Human Gene 1.0

ST Array)。根据平台注释信息文件, 将数据集的所有探针 ID 转换为相应的基因符号。GSE126124 数据集包含两组样本, 其中 18 个样本来自儿童 UC 活检组织, 作为实验组; 19 个样本来自非炎症性肠病儿童的肠道活检组织, 作为对照组。

1.2 DEGs 获取和筛选

实验组和对照组之间的初步 DEGs 均通过 GEO2R (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>) 分析获得。GEO2R 是 GEO 内置的网络工具, 通过比较样本的转录组数据来获取不同样本间的初步 DEGs。对初步 DEGs 进行筛选, 对于未匹配到基因和匹配多个基因的探针 ID 予以删除。对于重复基因, 本研究只保留平均表达倍数最高的基因。最后, 筛选矫正后 P 值 < 0.05 和基因表达 Log 倍数变化 (Log fold change, LogFC) 绝对值 > 1 的 DEGs, 其中 LogFC > 1 的 DEGs 视为高表达基因, LogFC < -1 视为低表达基因。

1.3 DEGs 的 GO 和 KEGG 富集度分析

注释、可视化和综合发现数据库 (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID) (<http://david.ncifcrf.gov>) 为输入的蛋白质和基因列表提供了一个全面的生物学信息在线分析工具。京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 是一个分析基因功能和相关通路的数据库。GO 数据库 (Gene Ontology, GO) 是一个公认的生物信息学工具, 为注释基因的生物学过程而开发。为了在生物功能水平上分析 DEGs, 本研究使用 DAVID 在线数据库进行基因功能和通路富集分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。SangerBox (<http://sangerbox.com/>

Tool) 用来可视化 GO 和 KEGG 富集结果。

1.4 蛋白质互作网络的构建和关键子网络的选择

STRING 数据库 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, STRING) (<http://string-db.org>) 用来构建 DEGs 的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 平均分 > 0.4 作为关联的临界值。使用 Cytoscape 3.9.1 软件可视化蛋白关联网络。此外, Cytoscape 的插件 MCODE 2.0.0 可根据拓扑结构选择集群特定网络, 并定位相互作用密集的区域^[19]。使用默认参数如下: Node score cut-off=0.2, K-Core=2, MAX depth=100, degree cut-off=2。选取 MCODE 分数最高的子网进行关键基因分析。

1.5 关键基因的选择和分析

Cytoscape 的插件 Cytohubba 用于分析子网模块中的关键基因。运用 Cytohubba 中 MCC 算法筛选出分数排名前 10 的基因作为关键基因, 并使用 KEGG 分析关键基因的富集通路。

2 结果

2.1 差异表达基因

对 GSE126124 数据集中 18 例 UC 样本和 19

例对照组样本数据进行差异分析, 确定了 153 个校正后 P 值 < 0.05 并且 LogFC 绝对值 > 1 的 DEGs, 包括 92 个高表达 DEGs 和 61 个低表达 DEGs。基因表达火山图见图 1-A。

2.2 GO富集分析和KEGG通路分析

生物过程 (biological process, BP) 功能富集显示, DEGs 主要富集在对外界刺激的反应、转运、局域化、免疫系统过程和化合物反应方面 (图 1-B)。细胞成分 (cell component, CC) 分析显示, DEGs 主要富集在细胞外区域、细胞间隙和囊泡方面 (图 1-B)。KEGG 通路分析显示, DEGs 主要富集在病毒蛋白与细胞因子及受体的作用、金黄色葡萄球菌感染、百日咳、趋化因子信号通路、补体和凝血级联等方面 (图 1-C)。

分别对高表达和低表达的 DEGs 进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。在高表达的 DEGs 中, BP 分析显示基因主要富集于外部刺激反应、免疫系统过程和压力反应 (图 2-A); CC 分析显示基因主要富集于细胞外域和囊泡 (图 2-B); 分子功能 (molecular function, MF) 分析显示基因富集于催化活性、金属离子结合和信号受体结合 (图 2-C); KEGG 通路分析显示基因主要富集于金黄色葡萄球菌感染、IL-17 信号通路、病毒蛋白与细胞因子及

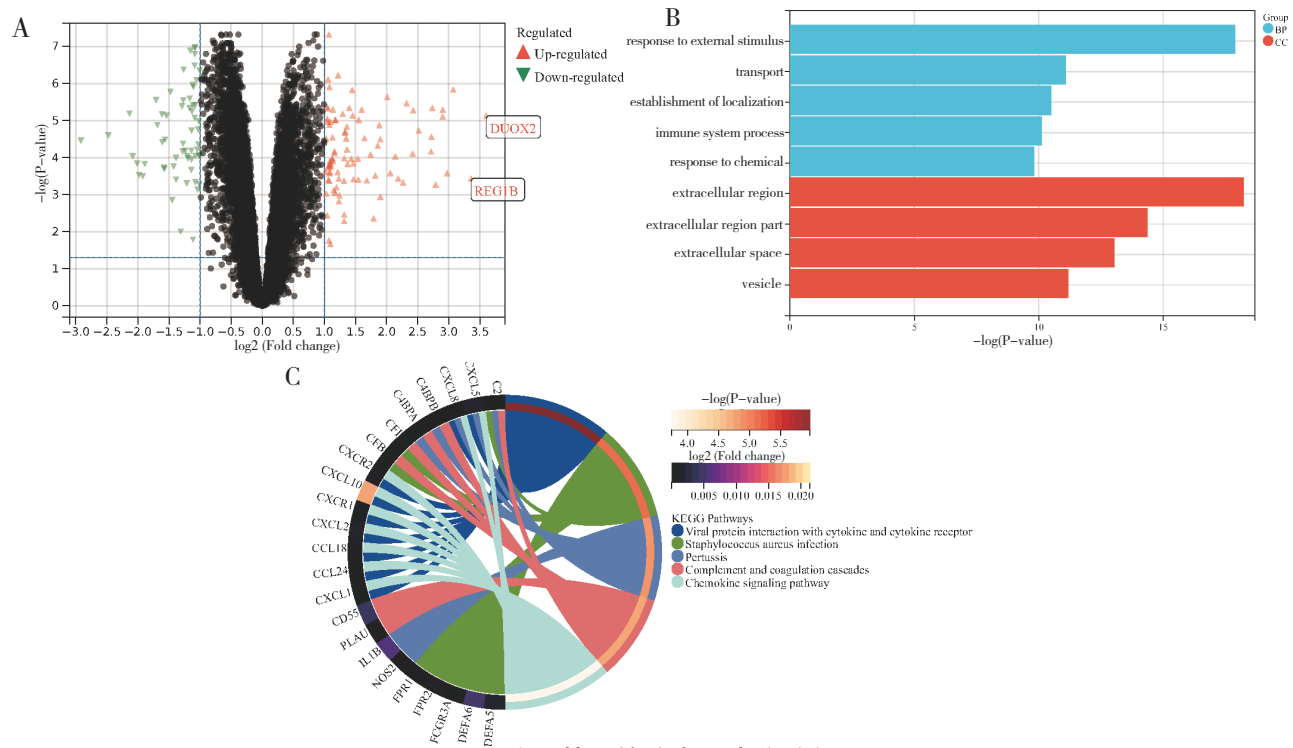


图1 差异基因的分布和富集分析

Figure 1. The distribution and enrichment analysis of differentially expressed genes

注: A.差异基因的火山图; B.差异基因的BP和CC富集分析; C.差异基因的KEGG富集分析。

受体的作用、细胞因子-细胞因子受体相互作用、趋化因子信号通路(图2-D)。另一方面,在低表达DEGs中,BP功能分析显示基因主要富集于转运和局域化(图3-A);CC分析显示基因主要富

集于膜的成分(图3-B);MF分析显示基因主要富集于转运体活性、跨膜转运蛋白活性(图3-C);KEGG信号通路分析显示基因主要富集于代谢通路、胆汁分泌、药物代谢-细胞色素P450(图3-D)。

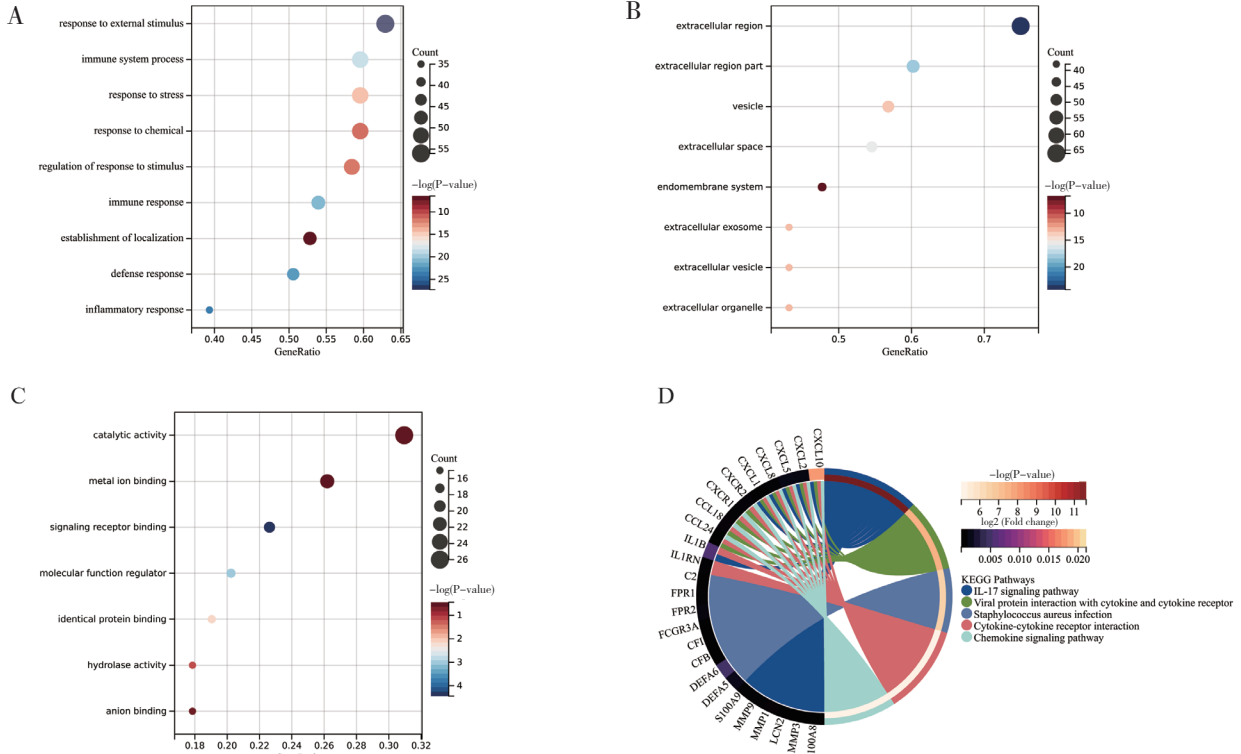


图2 高表达差异基因的GO和KEGG富集分析

Figure 2. GO and KEGG enrichment analysis of highly expressed differential genes

注: A.高表达差异基因的BP富集分析; B.高表达差异基因的CC富集分析; C.高表达差异基因的MF富集分析; D.高表达差异基因的KEGG富集分析。

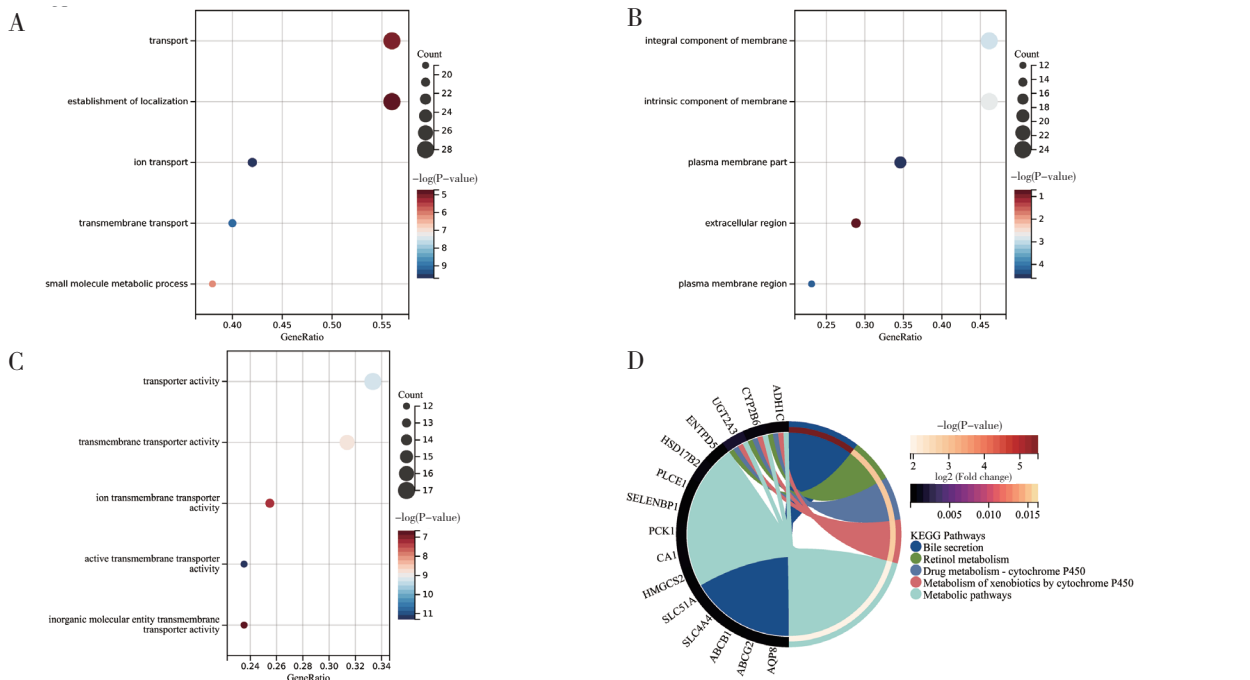


图3 低表达差异基因的GO和KEGG富集分析

Figure 3. GO and KEGG enrichment analysis of low expressed differential genes

注: A.低表达差异基因的BP富集分析; B.低表达差异基因的CC富集分析; C.低表达差异基因的MF富集分析; D.低表达差异基因的KEGG富集分析。

2.3 PPI、子网络模块和关键基因分析

DEGs 的 PPI 分析获得了 116 个基因相互作用网络 (图 4-A)。MCODE 分析 PPI 获得了包含 14 个 DEGs 构成的高评分网络 (图 4-B)。Cytoscape 对这 14 个 DEGs 进行了分析, 选取出 10 个 MCC 评分最高的基因作为关键基因

(图 4-C)。其中, *Cxcl1* 具有最高 MCC 评分, *Cxcl2*、*Cxcl10* 次之, 且均属于小儿 UC 高表达基因 (表 1)。关键基因的 KEGG 信号通路分析显示, 这些基因主要富集在趋化因子、病毒蛋白与细胞因子及受体的作用、幽门螺杆菌感染上皮细胞、IL-17 和 TNF 信号通路方面 (图 4-D)。

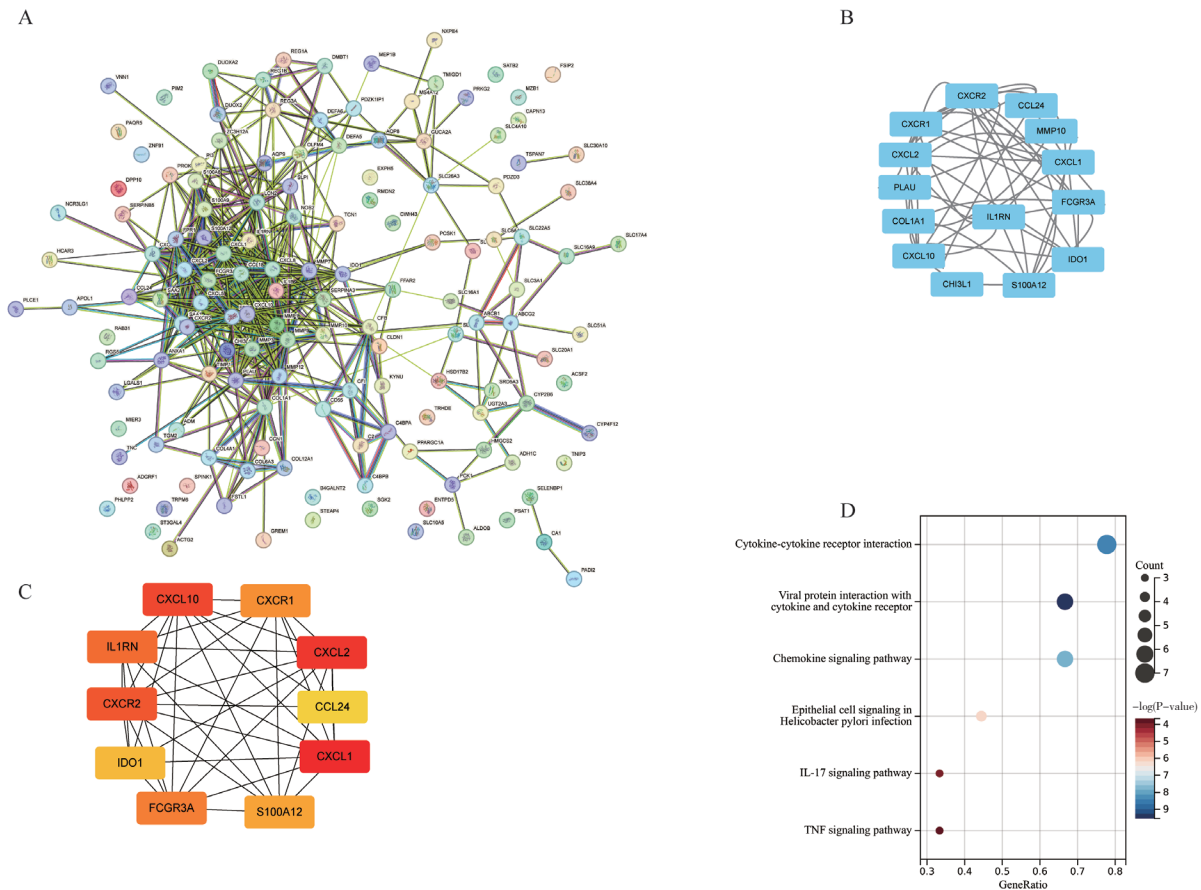


图4 差异基因和关键基因的分析

Figure 4. Analysis of differentially expressed genes and hub genes

注: A.差异基因的蛋白质相互作用网络; B.14个差异基因构成的子网络; C.10个关键基因; D.关键基因的KEGG富集分析。

表1 10个关键基因详细信息

Table1. The detailed information of 10 hub genes

基因缩写	基因全名	MCC分数	校正P值	Log FC
<i>Cxcl1</i>	C-X-C基序趋化因子配体1	5 888	1.36×10^{-5}	1.883 714
<i>Cxcl2</i>	C-X-C基序趋化因子配体2	5 886	7.62×10^{-4}	1.150 942
<i>Cxcl10</i>	C-X-C基序趋化因子配体10	5 884	1.73×10^{-2}	1.072 653
<i>Cxcr2</i>	C-X-C基序趋化因子受体2	5 882	4×10^{-4}	1.063 089
<i>Il1rn</i>	白细胞介素1受体拮抗剂	5 766	1.06×10^{-4}	1.125 533
<i>Fcgr3a</i>	Fcγ受体 IIIa	5 760	6.01×10^{-7}	1.219 084
<i>Cxcr1</i>	C-X-C基序趋化因子受体1	5 160	2.49×10^{-4}	1.090 256
<i>S100a12</i>	S100钙结合蛋白A12	5 042	3.93×10^{-4}	1.543 291
<i>Ido1</i>	吲哚胺2,3-双加氧酶1	720	1.05×10^{-3}	1.243 182 8
<i>Ccl24</i>	趋化因子配体24	120	1.46×10^{-5}	1.361 464 8

3 讨论

小儿 UC 常见胃肠道表现有血便、便秘和腹痛^[10]。由于常见的炎症性消化道疾病也有类似临床表现, UC 常被延误诊断。研究报告称, 当发病年龄 < 6 岁时, 约 31%~47% 的小儿炎症性肠病为 UC^[11]。当前 UC 治疗措施主要为诱导和维持症状缓解^[12], 主要缓解药物包括 5-氨基水杨酸(5-ASA)和皮质类固醇^[13]。5-ASA 是一线治疗药物, 其生物学功能如下: ①抑制环氧化酶和脂氧化酶, 进而诱发前列腺素和白三烯的产生^[14]; ②干扰肿瘤坏死因子对 NF- κ B 的激活^[15]。据报道, 糖皮质激素治疗通过下调白细胞介素-1、白细胞介素-6、TNF- α 和 NF- κ B 发挥抗炎作用^[16]。此外, 糖皮质激素影响 mRNA 的稳定性并抑制蛋白质的转录合成^[17]。另一方面, 5-ASA、生物制品和硫嘌呤被用于维持 UC 的缓解。作为一种抗 TNF- α 的单克隆抗体, 英夫利西单抗可诱导表达 TNF- α 的细胞凋亡, 从而对炎症反应有治疗作用^[18]。免疫调节剂, 如硫嘌呤和甲氨蝶呤可刺激或抑制体液、细胞介导的免疫反应。硫嘌呤可通过 VAV-Rac1 T 淋巴细胞通路和 Rac1 靶基因促进细胞凋亡^[19], 其代谢物 6-TGN 可下调促炎症细胞因子 TNF 家族^[20]。虽然药物治疗可以缓解 UC 的进展, 但 15% 的病例仍需手术切除治疗^[21], 因此, 有必要确定更多潜在的小儿 UC 生物标志物。

利用微阵列技术和生物信息学分析来探索基因改变和生物标志物有利于疾病的进一步研究。目前国内外关于小儿 UC 的生物信息学研究较少, 大部分研究基于成人 UC 组织。Noble 等报道了 *Saal1*、*Defa5*、*Defa6*、*Mmp3* 和 *Mmp7* 基因在成人 UC 活检组织中存在差异表达和上调^[22]。Xiu 等基于 GSE87473 数据集的生物信息学研究发现, *Cdc42*、*Polr2a*、*Rac1*、*Pik3r1*、*Mapk1* 和 *Src* 基因在成人与儿童 UC 之间存在病理学差异^[23]。然而, 这些研究并没有通过比较正常与病变组织来获取 DEGs。

本研究结果显示, DEGs 主要富集在病毒蛋白与细胞因子及受体的作用、金黄色葡萄球菌感染、百日咳、趋化因子信号通路、补体和凝血级联等方面。Ungaro 等^[24]报道了炎症、免疫反应与 UC 的病理生理学有关, 其过氧化物酶增殖体的激活受体 gamma 的表达减少, 这是 NF- κ B 依赖

的炎症负调控因子。趋化因子, 如 *Cxcl8*、*Ccl2* 和 *Ccl5*, 调节了炎症性肠病的黏膜炎症^[25]。补体和凝血级联是一个复杂的免疫系统, 在炎症中起着重要作用^[26]。Bone 等人发现补体和凝血级联在肠道闭锁和败血症大鼠模型中被激活, 该研究还发现 *C5a* 抗体可以改善该疾病, 表明 *C5a* 在补体和凝血级联反应中起重要作用^[27]。然而, 关于小儿 UC 中补体和凝血级联的研究报道很少。

本研究选择了关键基因并建立了一个核心网络, 表明基因间有紧密的相互联系。在这些基因中, *Cxcl1* 的 MCC 评分最高, 为 5 888。*Cxcl1* 是 *Cxc* 趋化因子家族的一个重要成员, 在炎症性疾病中激活炎症系统。Xu 等人的研究报道了 *Cxcl1* 在 UC 患者结肠黏膜的表达水平增加^[28]。在治疗中, 抑制 *Cxcr1/2* 轴可能是小儿 UC 的一种新的治疗策略。同时, 一些报道称使用 *Cxcr1/2* 拮抗剂 G31P、Sb225002 或敲除 *Cxcr2* 后, DSS 诱导的小鼠结肠炎可以得到改善^[29-31]。*Il1rn* 是白细胞介素 1 受体拮抗剂, 研究报道 *Il1rn* 可能作为 UC 和结肠癌的共表达基因^[32]。*Fc γ* 受体 *IIIa* (*Fcgr3a*) 的功能多态性被认为与接受抗 *Tnf* 治疗的炎症性肠病患者的反应相关, 但在 UC 的相关报道较少^[33]。此外, *SI100a12* 和 *Ido1* 在 UC 相关研究中有报道^[34-35]。本研究分析的 10 个关键基因在免疫炎症中具有相关作用, 如 *Cxcl* 家族和 *Cxcr* 家族。其他关键基因在既往 UC 相关研究中鲜有报道。此外, 较少研究分析小儿 UC 的 DEGs。本研究结果支持这些基因在 UC 中的作用, 为小儿 UC 疾病发生和发展提供基因相关的理论依据。

综上所述, 本研究利用生物信息学技术, 发现小儿 UC 肠道组织存在 153 个 DEGs, 其中 10 个关键基因有可能作为诊断和治疗的潜在生物标志物。然而, 尚需更多的基础研究来进一步探索这些基因在小儿 UC 中的具体机制。

参考文献

- 1 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1606-1619. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60150-0.
- 2 da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(28): 9458-9467. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9458.

- 3 Guinet-Charpentier C, Champigneulle J, Williet N, et al. The association of autoimmune diseases with pediatric ulcerative colitis does not influence its disease course[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(1): 33–40. DOI: [10.3109/00365521.2015.1058415](https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1058415).
- 4 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology[J]. *Lancet*, 2007, 369(9573): 1627–1640. DOI: [10.1016/s0140-6736\(07\)60750-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60750-8).
- 5 Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1114–1122. DOI: [10.1053/j.gastro.2008.06.081](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.081).
- 6 Malaty HM, Mehta S, Abraham B, et al. The natural course of inflammatory bowel disease—indeterminate from childhood to adulthood: within a 25 year period[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2013, 6: 115–121. DOI: [10.2147/ceg.S44700](https://doi.org/10.2147/ceg.S44700).
- 7 Buderus S, Scholz D, Behrens R, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(8): 121–127. DOI: [10.3238/arztebl.2015.0121](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0121).
- 8 Zaidi D, Bording-Jorgensen M, Huynh HQ, et al. Increased epithelial gap density in the noninflamed duodenum of children with inflammatory bowel diseases[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(6): 644–650. DOI: [10.1097/mpg.0000000000001182](https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001182).
- 9 Furey TS, Sethupathy P, Sheikh SZ. Redefining the IBDs using genome-scale molecular phenotyping [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(5): 296–311. DOI: [10.1038/s41575-019-0118-x](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0118-x).
- 10 Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, et al. Management of Crohn's disease[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(5): 475–480. DOI: [10.1136/archdischild-2014-307217](https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307217).
- 11 Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(1): 35–40. DOI: [10.1016/j.jpeds.2004.08.043](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.043).
- 12 Fell JM, Muhammed R, Spray C, et al. Management of ulcerative colitis[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(5): 469–474. DOI: [10.1136/archdischild-2014-307218](https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307218).
- 13 李娜, 叶梅. 炎症性肠病药物治疗的沿革与前瞻[J]. *医学新知*, 2023, 34(1): 99–106. [Li N, Ye M, History and prospect of medical treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 34(1): 99–106.] . DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202212024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202212024).
- 14 Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(3): 602–609. DOI: [10.1016/s0016-5085\(99\)70182-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70182-4).
- 15 Yan F, Polk DB. Aminosalicyclic acid inhibits IkappaB kinase alpha phosphorylation of IkappaBalpha in mouse intestinal epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(51): 36631–36636. DOI: [10.1074/jbc.274.51.36631](https://doi.org/10.1074/jbc.274.51.36631).
- 16 Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2005, 25(3): 451–468. DOI: [10.1016/j.iac.2005.05.003](https://doi.org/10.1016/j.iac.2005.05.003).
- 17 Berends SE, Strik AS, Löwenberg M, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of ulcerative colitis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(1): 15–37. DOI: [10.1007/s40262-018-0676-z](https://doi.org/10.1007/s40262-018-0676-z).
- 18 Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(Suppl 2): S225–S228. DOI: [10.1016/s1590-8658\(08\)60530-7](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(08)60530-7).
- 19 Chhibba T, Ma C. Is there room for immunomodulators in ulcerative colitis?[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(4): 379–390. DOI: [10.1080/14712598.2020.1708896](https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1708896).
- 20 Thomas CW, Myhre GM, Tschumper R, et al. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(2): 537–545. DOI: [10.1124/jpet.104.074815](https://doi.org/10.1124/jpet.104.074815).
- 21 Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(7): 1357–1373. DOI: [10.1016/j.mayocp.2019.01.018](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018).
- 22 Noble CL, Abbas AR, Cornelius J, et al. Regional variation in gene expression in the healthy colon is dysregulated in ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2008, 57(10): 1398–1405. DOI: [10.1136/gut.2008.148395](https://doi.org/10.1136/gut.2008.148395).
- 23 Xiu MX, Liu YM, Chen GY, et al. Identifying hub genes, key pathways and immune cell infiltration characteristics in pediatric and adult ulcerative colitis by integrated bioinformatic analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(9): 3002–3014. DOI: [10.1007/s10620-020-06611-w](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06611-w).
- 24 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative

- colitis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756–1770. DOI: [10.1016/s0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32126-2).
- 25 Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendt MK, et al. Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(7): 1000–1011. DOI: [10.1002/ibd.20480](https://doi.org/10.1002/ibd.20480).
- 26 Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, et al. Complement and coagulation: strangers or partners in crime?[J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(4): 184–192. DOI: [10.1016/j.it.2007.02.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2007.02.006).
- 27 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine[J]. *Chest*, 1992, 101(6): 1644–1655. DOI: [10.1378/chest.101.6.1644](https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644).
- 28 Xu M, Kong Y, Chen N, et al. Identification of immune-related gene signature and prediction of cerna network in active ulcerative colitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 855645. DOI: [10.3389/fimmu.2022.855645](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.855645).
- 29 Walana W, Ye Y, Li M, et al. IL-8 antagonist, CXCL8(3–72)K11R/G31P coupled with probiotic exhibit variably enhanced therapeutic potential in ameliorating ulcerative colitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 253–261. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.008).
- 30 Kishida K, Kohyama M, Kurashima Y, et al. Negative regulation of DSS-induced experimental colitis by PILR α [J]. *Int Immunol*, 2015, 27(6): 307–314. DOI: [10.1093/intimm/dxv004](https://doi.org/10.1093/intimm/dxv004).
- 31 Ranganathan P, Jayakumar C, Manicassamy S, et al. CXCR2 knockout mice are protected against DSS–colitis–induced acute kidney injury and inflammation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(10): F1422–F1427. DOI: [10.1152/ajprenal.00319.2013](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00319.2013).
- 32 Shi X, Yu J, Lu C, et al. Screening of the shared pathogenic genes of ulcerative colitis and colorectal cancer by integrated bioinformatics analysis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023; 28(5): e17878. DOI: [10.1111/jcmm.17878](https://doi.org/10.1111/jcmm.17878).
- 33 Romero–Cara P, Torres–Moreno D, Pedregosa J, et al. A FCGR3A polymorphism predicts anti–drug antibodies in chronic inflammatory bowel disease patients treated with anti–TNF[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(1): 10–15. DOI: [10.7150/ijms.22812](https://doi.org/10.7150/ijms.22812).
- 34 Chen ZA, Sun YF, Wang QX, et al. Integrated analysis of multiple microarray studies to identify novel gene signatures in ulcerative colitis[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 697514. DOI: [10.3389/fgene.2021.697514](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.697514).
- 35 Zhang Q, Zuo Y, Xu M. The correlation of serum Vaspin, S100A12 and PCT levels with the severity of ulcerative colitis and its clinical significance[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 7914–7920. PMID: 34377270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34377270/>.

收稿日期: 2023 年 02 月 22 日 修回日期: 2023 年 06 月 25 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 邹秋凤, 邹佳英, 李丽娟, 等. 基于生物信息学筛选和分析小儿溃疡性结肠炎的潜在生物标志物[J]. 医学新知, 2024, 34(2): 149–156. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202302036](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202302036)
Zou QF, Zou JY, Li LJ, et al. Bioinformatics–based screening and analysis of potential biomarkers in pediatric ulcerative colitis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(2): 149–156. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202302036](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202302036)