

138(3): 674-681.

北京中医药, 2019, 38(9): 897-900.

[16] GONANO C, PASQUIER J, DACCORD C, et al. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 222.

[18] 刘嫵溥. 肺淋巴管平滑肌瘤病治愈 1 例 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(2): 28-29.

(收稿日期: 2023-05-26, 修回日期: 2023-07-07)

[17] 王炜, 吴强, 刘嫵溥. 吴家良治疗淋巴管平滑肌瘤病经验 [J].

引用本文: 桑珍珍, 冯顺易, 李勇. 基于加权基因共表达网络分析探讨急性胰腺炎相关脓毒症潜在的关键基因 [J]. 安徽医药, 2025, 29(5): 940-944. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2025.05.017.

◇ 临床医学 ◇



## 基于加权基因共表达网络分析探讨急性胰腺炎相关脓毒症潜在的关键基因

桑珍珍, 冯顺易, 李勇

作者单位: 沧州市中心医院急诊科, 河北 沧州 061001

基金项目: 河北省科技厅医学科学研究重点计划项目 (182777156)

**摘要 目的** 旨在识别急性胰腺炎相关脓毒症的关键基因。**方法** 2023年3—9月从GEO数据库下载基因数据集。采用WGCNA确定急性胰腺炎和脓毒症的枢纽模块,并将两个模块交叉以确定与急性胰腺炎相关脓毒症有关的关键基因。采用R软件筛选出急性胰腺炎和脓毒症的差异表达基因,同时结合WGCNA和差异分析的结果,得到与急性胰腺炎和脓毒症相关的候选基因,最后将两者取交集得到急性胰腺炎相关脓毒症的关键基因。利用GO和KEGG对急性胰腺炎和脓毒症的交集差异表达基因进行功能富集分析。**结果** WGCNA分析得到6个急性胰腺炎相关枢纽模块和12个脓毒症相关枢纽模块,将其交叉后共获得161个共同基因。结合WGCNA和差异分析的结果,得出与急性胰腺炎和脓毒症相关的候选基因,通过将候选基因交叉,共筛选出11个关键基因(CRISP3、ENTPD7、ERLIN1、HK3、JAK2、KLRF1、MMP9、NEU1、PLP2、SH3GLB1、TP53I3)。根据功能富集分析,急性胰腺炎相关脓毒症的关键基因主要在免疫和炎症相关通路中增强。**结论** CRISP3、ENTPD7、ERLIN1、HK3、JAK2、KLRF1、MMP9、NEU1、PLP2、SH3GLB1、TP53I3可能是参与急性胰腺炎相关脓毒症的关键基因。

**关键词** 急性胰腺炎; 脓毒症; 关键基因; 加权基因共表达网络分析; 基因本体论

### Identification of key genes participating in the progression of acute pancreatitis-related sepsis

SANG Zhenzhen, FENG Shunyi, LI Yong

Author Affiliation: Department of Emergency Medicine, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China

**Abstract Objective** To identify key genes involved in acute pancreatitis associated sepsis. **Methods** Gene datasets were downloaded from GEO database between March and September 2023. WGCNA was used to identify the pivotal modules of acute pancreatitis and sepsis, and the two modules were crossed to identify common genes associated with acute pancreatitis associated sepsis. Differentially expressed genes of acute pancreatitis and sepsis were screened using R software. Combined with the results of WGCNA and differential analysis, candidate genes associated with acute pancreatitis and sepsis were obtained. Finally, the key genes of acute pancreatitis associated sepsis were obtained by intersection of the two. Functional enrichment analysis of the intersecting differentially expressed genes between acute pancreatitis and sepsis was conducted using GO and KEGG. **Results** Through WGCNA analysis, six hub modules associated with acute pancreatitis and twelve hub modules related to sepsis were identified. The intersection of these modules yielded a total of 161 common genes. Combining the results of WGCNA and difference analysis, candidate genes associated with acute pancreatitis and sepsis were obtained. By crossing candidate genes, A total of 11 key genes (CRISP3, ENTPD7, ERLIN1, HK3, JAK2, KLRF1, MMP9, NEU1, PLP2, SH3GLB1, TP53I3) were screened. According to functional enrichment analysis, the key genes in acute pancreatitis associated sepsis were mainly enhanced in immune and inflammation-related pathways. **Conclusion** CRISP3, ENTPD7, ERLIN1, HK3, JAK2, KLRF1, MMP9, NEU1, PLP2, SH3GLB1, TP53I3 may be the key genes involved in acute pancreatitis associated sepsis.

**Keywords** Acute pancreatitis; Sepsis; Key genes; Weighted gene co-expression network analysis; Gene ontology

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种胰腺炎性疾病,其特征是胰腺腺泡细胞内胰蛋白酶原异常活化,导致胰腺自消化和局部甚至全身炎症<sup>[1]</sup>。AP的特征是强烈的促炎反应,可能导致全身剧烈的炎症反应、器官衰竭和死亡<sup>[2]</sup>。AP病例中,急性坏死性胰腺炎病人的总死亡率在10%~15%范围内,40%~70%的病人会发生继发性胰腺感染和脓毒症,死亡率为80%<sup>[3]</sup>。脓毒症(sepsis)是一种临床复杂、危及生命的综合征,其特征是感染后身体反应功能障碍导致的急性器官功能障碍<sup>[4]</sup>。胰腺损伤被认为是脓毒症的重要病理改变。研究发现,严重急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病人免疫细胞过度凋亡导致免疫抑制,并发脓毒血症、感染性休克,最终多脏器衰竭是晚期死亡的主要原因<sup>[5-6]</sup>。脓毒症和AP都有某些失调的炎症-免疫途径,这可能会在患有脓毒症的AP病人中诱导更具破坏性的宿主反应。因此,针对AP和脓毒症共有通路的炎症-免疫调节方法可能是很有希望的治疗选择。

在本研究中,我们通过分析基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库来鉴定与AP和脓毒症相关的差异表达基因(differential gene expression, DEGs)。AP相关脓毒症的关键基因的功能采用基因本体论(gene ontology, GO)分析。AP相关脓毒症的关键基因的信号通路采用京都基因和基因组数据库(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析。AP和脓毒症的枢纽基因模块采用加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)分析鉴定。随后,我们构建了AP和脓毒症相关DEGs和WGCNA关键模块及脓毒症的PPI网络,以鉴定AP相关脓毒症的枢纽基因。这些创新探索可能有助于我们开发潜在的新型生物标志物和有效的AP相关脓毒症基因靶向治疗。

## 1 材料与方法

**1.1 数据下载** 2023年3—9月登录GEO数据库,下载AP和脓毒症的数据集,纳入要求一是数据量大于50例,而是含有健康对照组。成功下载高通量基因组序列GSE194331、芯片数据GSE66099及GSE26378数据集和临床信息。GSE194331数据集含有32例健康对照者和87例急性胰腺炎病人。GSE66099数据集含有47例健康对照者和199例脓毒症病人。GSE26378数据集含有21例健康对照者和82例脓毒症病人。将GSE66099及GSE26378数据集合并为脓毒症数据集。下载的数据集内的样本均是外周血。本研究的数据集应用R(4.3.1版本)软件中“SVA”和“normalizeBetweenArrays”来消除样

本的批次效应,并进行归一化。

**1.2 DEGs** 将AP数据集(GSE194331数据集)的样本分为AP组和对照组。将脓毒症数据集(GSE66099及GSE26378数据集)的样本分为脓毒症组和对照组。并且使用R软件的“limma”包筛选DEGs。将 $|\log_2 \text{fold change (FC)}| > 1$ 和 $P < 0.05$ 设定为筛选DEGs的阈值。

**1.3 鉴定AP和脓毒症的枢纽模块** 使用R软件的“WGCNA”包构建AP和脓毒症的WGCNA模块,再用“PickSoftThreshold”计算最优软阈值( $\beta$ )。首先,为所有基因构建共表达网络,并在进一步分析之前过滤25%显示最高方差的基因。然后将样本用于创建邻接矩阵,然后将其转换为拓扑重叠矩阵。使用基于TOM的差异将基因分成不同的模块。探索模块时,最小基因模块大小设置为30,合并相似模块的阈值设置为0.25。所建模块与AP或脓毒症之间的相关性,应用皮尔逊相关性来评估。其中与AP或脓毒症相关性最高的模块,将被用于后续分析。

**1.4 鉴定AP相关脓毒症的关键基因和关键基因** 通过R软件的“venn”包将AP和脓毒症的关键模块进行交叉,得出AP相关脓毒症的关键基因。将AP的模块基因和DEGs取交集,得出AP的hub基因。将脓毒症的模块基因和DEGs取交集,得出脓毒症的hub基因。将AP的hub基因与脓毒症的hub基因进行交叉,鉴定出AP相关脓毒症的关键基因。

**1.5 将AP相关脓毒症的关键基因进行GO和KEGG富集分析** 通过R软件的“clusterProfiler”和“GOplot”包进行GO富集分析和KEGG富集分析。将AP相关脓毒症的交叉基因分别进行GO富集分析和KEGG富集分析,并分别筛选出有意义的功能基因和信号通路。GO描述了模块化内基因中过度代表性的生物学功能,包括分子功能,细胞成分和生物过程。KEGG描述了模块化内基因中有代表性的信号通路。显著富集阈值设定为 $P \leq 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 DEGs** AP组与对照组比较,筛选出1 479个DEGs,其中245个DEGs上调,1 234个DEGs下调见图1。脓毒症组与对照组比较,筛选出847个DEGs,451个DEGs上调,396个DEGs下调见图2。

**2.2 WGCNA的构建和枢纽模块的识别** 通过R软件“WGCNA”包算法,当AP和脓毒症的软阈值均为11时,其无标度拓扑指数为0.8。计算基因间的相关性矩阵和拓扑重叠矩阵,构建基因间分层聚类树,得出枢纽基因模块见图3。

**2.3 AP和脓毒症相关枢纽模块的识别** 根据AP的样本特征,挑选与AP显著相关的蓝色模块

(blue), 进行相关性分析, 相关值最高( $\text{cor}=-0.57; P=1e^{-11}$ ); 根据脓毒症的样本特征, 挑选与脓毒症显著相关的黄褐色模块(tan), 进行相关性分析, 相关值最高( $\text{cor}=0.75; P=2e^{-63}$ ), 见图4。

**2.4 AP 相关脓毒症共同基因和关键基因的确定** 通过 R 软件的“venn”包将 AP 和脓毒症的关键模块进行交叉, 得出 AP 相关脓毒症的 161 个共同基因。将 AP 和脓毒症的模块基因与其 DEGs 分别取交集, 分别得出 AP 和脓毒症的 hub 基因。将 AP 的 hub 基因与脓毒症的 hub 基因进行交叉, 鉴定出 AP 相关脓毒症的 11 个关键基因(CRISP3、ENTPD7、ERLIN1、HK3、JAK2、KLRF1、MMP9、NEU1、PLP2、SH3GLB1、TP53I3), 见图5。

**2.5 AP 相关脓毒症的交叉基因功能富集分析** 将 AP 和脓毒症的差异表达基因(DEGs)取交集, 得到 50 个交叉基因。对交叉基因进行 GO 和 KEGG 富集分析, 明确 AP 相关脓毒症的生物过程。GO 分析显示, 在分子功能(molecular function, MF)方面, 交叉基因主要富集在基于细胞的适应性免疫应答, 参与免疫应答的  $\alpha$ - $\beta$  T 细胞激活, 参与免疫应答的  $\alpha$ - $\beta$  T 细胞分化, 参与免疫应答的 T 细胞分化, 参与炎症应答的调节。在细胞成分(cellular component, CC)方面, 交叉基因主要富集在特异性颗粒管腔、富含 ficolin-1 的颗粒管腔和分泌性颗粒管腔等方面。在生物过程(biological process, BP)方面, 交叉基因主要富集在细胞因子结合、趋化因子结合、MHC II 类蛋白复合物结合、MHC 蛋白复合物结合、SH2 结构域结合见图6。KEGG 信号通路分析显示, 交叉基因主要富集在与炎症免疫相关疾病, 如利什曼病、弓形体病见图7。综上所述, AP 相关脓毒症的交叉基因主要参与 T 细胞的免疫应答及炎症反应过程。

### 3 讨论

AP 是胃肠道相关疾病病人住院的主要原因, 随着人民生活水平的提高, 其发病率、病死率和社会经济负担正在逐年升高。目前 AP 的发病机制存在争议, 大多数研究人员认为, 当阻止胰蛋白酶原活化或降低胰蛋白酶活性的细胞内保护机制不堪重负时, 就会发生 AP。AP 有两个死亡高峰期, 第一个高峰期是由于大量病人发生 SIRS 并随后发生多器官衰竭; 第二个死亡高峰通常在较晚的时间(AP 发作后至少 17 周)被发现, 此时通常伴有感染<sup>[7-8]</sup>, 脓毒症是此时病人通常的临床表现。因此早期发现 AP 相关脓毒症的潜在基因或生物标志物, 准确评估 AP 的疾病严重程度, 对临床医生制定诊疗方案、改善病人预后具有重要价值。本研究将 AP 和脓毒症的差异表达基因(DEGs)取交集, 得到 50 个交叉基因,

对交叉基因进行 GO 和 KEGG 富集分析发现交叉基因主要富集在炎症免疫相关疾病、免疫和炎症相关通路这些方面。基于 WGCNA 鉴定出 AP 和脓毒症存在 161 个共同基因。将共同基因与交叉基因取交集, 得到 11 个 AP 相关脓毒症的关键基因: CRISP3、ENTPD7、ERLIN1、HK3、JAK2、KLRF1、MMP9、NEU1、PLP2、SH3GLB1、TP53I3。

富含半胱氨酸的分泌蛋白(CRISP-3)是一种防御相关分子, 主要在唾液腺、胰腺和前列腺中表达, 在慢性胰腺炎组织中以中至高水平表达, 在胰腺癌组织中以中等水平表达, 但在正常胰腺组织中以低水平表达, 近年来研究发现 CRISP-3 是一种参与炎症的蛋白质, 在患有精索静脉曲张的男性精浆中增加<sup>[9]</sup>。三磷酸核苷磷酸水解酶-7(ENTPD7)是一种调节核苷酸水平的酶, 参与氧化应激、DNA 损伤、衰老和调节 ATP 等功能, 调节信号通路中蛋白质磷酸化的信号转导, 抑制癌细胞<sup>[10]</sup>。ENTPD7 可抑制 PTEN 的积累, 促进 NSCLC 非小细胞肺癌细胞增殖。PTEN 主要通过抑制 PI3K/Akt 通路发挥肿瘤抑制作用, 环状 ENTPD7 抑制 PTEN 的积累, 促进非小细胞肺癌的细胞增殖<sup>[11]</sup>。人内质网脂质 raft 关联蛋白-1(ERLIN1), 参与钙通量、内质网应激、泛素介导的蛋白质降解和脂质膜模块化等过程, 几年来 Huang 等<sup>[12]</sup>研究发现, ERLIN1 在脓毒症中具有潜在作用, 在免疫细胞中出现差异表达, 参与脓毒症的免疫调节。Patrick 等<sup>[13]</sup>研究发现, ERLIN1 通过 NF- $\kappa$ B 信号转导连接免疫介导的皮肤病和代谢疾病的免疫成分。Xi 等<sup>[14]</sup>研究发现, ERLIN1 在肿瘤分化中起关键作用, 可以作为胰腺腺癌的诊断和预后标志物。己糖激酶 3(HK3)和基质金属蛋白酶-9(MMP9)是介导急性胰腺炎疾病进展的新型免疫相关靶点, 参与 SIRS 和 CARS 反应过程, 是急性胰腺炎启动和进展过程中免疫相关易感基因<sup>[15-16]</sup>。HK3 磷酸化葡萄糖用于产生葡萄糖-6-磷酸, 并参与葡萄糖代谢的第一步, 暴露于脂多糖(LPS)后, HK3 的活性迅速升高, 脓毒症中 HK3 的上调是中断能量产生和引起 AKI 的重要因素<sup>[17]</sup>。LPS 激活癌细胞中的炎症小体, 而炎症小体激活参与增强细胞运动和糖酵解, LPS 通过 NF- $\kappa$ B/Snail/HK3 信号转导轴促进糖酵解<sup>[18]</sup>。JAK2 是非受体酪氨酸蛋白激酶(Janus 激酶)家族的一种, JAK2/STAT3 信号通路参与炎症反应过程, MMP9 是其下游靶点<sup>[19]</sup>。杀伤细胞凝集素样受体-1(KLRF1)是一种活化的同源二聚体 C 型凝集素样受体, 在大多数 NK 细胞上表达, 标志着人类 NK 细胞发育的关键一步, 并刺激 NK 细胞的细胞毒性和细胞因子释放, 是系统性幼年特发性关节炎的

枢纽基因<sup>[20]</sup>。神经氨酸酶-1(NEU1)是一种唾液酸酶,通过去唾液酸化调节许多膜受体,从而导致受体的活化或抑制,在代谢紊乱中起关键作用,而且表皮生长因子受体及其配体激活 NEU1 和 MMP9 形成复合物促进癌症进展和转移,在胰腺癌的发展中也起着关键作用<sup>[21]</sup>。研究发现,LPS 诱导 NEU1 易位到细胞表面并增加其与 MMP-9 的结合,从而导致中性粒细胞过度刺激、炎症反应加剧<sup>[22]</sup>。蛋白脂蛋白 2(PLP2)是内质网的离子通道膜蛋白,参与胰腺癌的发展<sup>[23-24]</sup>。嗜内蛋白 B1(SH3GLB1)具有多种功能,参与细胞自噬、凋亡和线粒体的功能,在能量匮乏条件下,SH3GLB1 通过 UVRAG 与 Beclin3 形成复合物来促进 PI3KC1 的活化,然后 PI3KC3 通过介导高尔基体膜裂变来调节 Atg9 点的形成,以实现自噬体的生物发生<sup>[25]</sup>。Yang 等<sup>[26]</sup>研究发现,SH3GLB1 对小儿脓毒症具有诊断意义。肿瘤蛋白 p53 可诱导蛋白 3(TP53I3),通过活性氧生成和氧化应激诱导在细胞凋亡中起重要作用<sup>[27]</sup>。近年来,TP53I3 在肿瘤中的功能因其与细胞凋亡和 DNA 损伤反应的关系而备受关注<sup>[28]</sup>。研究表明,TP53I3 可能在各种类型的癌症中发挥重要作用,调节胃癌细胞、肺癌细胞的增殖和凋亡,并通过激活 PTEN/PI3K/Akt 通路发挥致癌作用<sup>[29-30]</sup>。酪氨酸激酶-信号转导和转录激活子(JAK-STAT)通路、核因子- $\kappa$ B 通路(NF- $\kappa$ B)、胆碱能抗炎通路(CAP)、糖原合成酶-3(GSK-3)通路、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)通路和磷脂酰肌醇 3 激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)通路均是调控脓毒症发生发展的常见信号通路,参与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等多种病理生理过程<sup>[31]</sup>。其中 PI3K/Akt/mTOR 通路参与调节多种细胞功能,包括细胞存活、增殖、细胞周期、凋亡、自噬、分化、迁移和侵袭<sup>[32]</sup>。急性胰腺炎早期多为无菌性坏死,晚期多为感染性胰腺坏死导致脓毒症,但具体发病机制尚不明确,并涉及“网络调节”模式的多种病理过程,包括肠道屏障功能障碍、凝血激活延长、损伤相关分子模式放电增加、腹腔室综合征并发症、炎症介质过度释放、降钙素原过度表达和慢性代谢性疾病的诱发等<sup>[33]</sup>。AP 导致脓毒症,出现脏器损伤,首当其冲受损的脏器是肺脏,其次是肾脏,最后导致多器官功能衰竭,据报道 AP 诱发脓毒症的相关信号通路和标志物有 JAK2-STAT3 信号通路、NLRP3/NF- $\kappa$ B 通路、丝裂原活化蛋白激酶、PKC 通路、中性粒细胞蛋白酶(NP)-LAMP2-中性粒细胞通路和 P2X7 通路、NRF2 信号转导通路,相关的基因有 JAK2/STAT3 下游基因 MMP9、HK3, NLRP3/NF- $\kappa$ B 下游基因及 Toll 样受体<sup>[34-37]</sup>。然而 CRISP3、ENT-

PD7、ERLIN1、KLRF1、NEU1、PLP2、SH3GLB1、TP53I3 这些基因在 AP 诱发脓毒症中尚未见相关报道。总之, HK3、JAK2、NEU1、MMP9 参与 JAK-STAT 通路; ENTPD7、SH3GLB1、TP53I3 参与 PTEN/PI3K/Akt 通路; ERLIN1 参与 NF- $\kappa$ B 通路; CRISP3、PLP2、KLRF1 参与慢性胰腺炎、胰腺癌、NK 细胞及因子释放过程。可见,这 11 个基因参与炎症、免疫浸润和代谢的病理生理过程,这对于研究 AP 并发多器官衰竭的免疫失衡机制至关重要,有望成为未来探索 AP 期间免疫调节干预的新方向。

综上所述,在本研究中我们通过生物信息学分析确定 CRISP3、ENTPD7、ERLIN1、HK3、JAK2、KLRF1、MMP9、NEU1、PLP2、SH3GLB1、TP53I3 作为 AP 相关脓毒症的潜在生物标志物。我们的研究结果为 AP 相关脓毒症治疗策略的发展提供了新的见解和方向。然而,这些发现需要通过基础实验和临床研究进一步验证,未来我们将朝着这一方向继续努力。

(本文图 1 见插图 5-2; 图 2~4 见插图 5-3; 图 5~7 见插图 5-4)

### 参考文献

- [1] GARDNER TB. Acute pancreatitis[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(2):ITC17-ITC32.
- [2] WOLBRINK DRJ, GRUNDSELL JR, WITTEMAN B, et al. Are omega-3 fatty acids safe and effective in acute pancreatitis or sepsis? A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nutr, 2020, 39(9):2686-2694.
- [3] ROHITH G, SURESHKUMAR S, ANANDHI A, et al. Effect of synbiotics in reducing the systemic inflammatory response and septic complications in moderately severe and severe acute pancreatitis: a prospective parallel-arm double-blind randomized trial [J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(3):969-977.
- [4] BRACHT H, HAFNER S, WEIB M. Sepsis-update: definition und epidemiologie: sepsis update: definition and epidemiology [J]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2019, 54(1):10-20.
- [5] FIRSOVA VG, PARSHIKOV VV, KUKOSH MV, et al. Antibacterial and antifungal therapy for patients with acute pancreatitis at high risk of pancreatogenic sepsis (review) [J]. Sovrem Tekhnologii Med, 2020, 12(1):126-136.
- [6] 黄文炼, 刘鸿雁, 祝瑞, 等. 重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征发病特点、死亡因素分析及风险评估模型的建立[J]. 安徽医药, 2022, 26(6):1187-1192.
- [7] SZILÁGYI B, FEJES Z, PÓCSI M, et al. Role of sepsis modulated circulating microRNAs[J]. EJIFCC, 2019, 30(2):128-145.
- [8] FENG A, AO X, ZHOU N, et al. A novel risk-prediction scoring system for sepsis among patients with acute pancreatitis: a retrospective analysis of a large clinical database[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022:5435656. DOI: 10.1155/2022/5435656.
- [9] BELARDIN L, CAMARGO M, INTASQUI P, et al. Cysteine-rich

- secretory protein 3: inflammation role in adult varicocele [J]. *Andrology*, 2019, 7(1):53-61.
- [10] WEN ZW, JIANG RF, HUANG Y, et al. Inhibition of lung cancer cells and Ras/Raf/MEK/ERK signal transduction by ectonucleoside triphosphate phosphohydrolase-7 (ENTPD7) [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):194.
- [11] YU HW, ZHANG YB, ZHANG L, et al. Circular RNA circENTPD7 suppresses the accumulation of PTEN to promote cell proliferation in non-small cell lung cancer [J/OL]. *Genet Mol Biol*, 2022, 45(3):e20220023. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2022-0023.
- [12] HUANG SSY, TOUFIQ M, SARAIVA LR, et al. Transcriptome and literature mining highlight the differential expression of ER-LIN1 in immune cells during sepsis [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(8):755.
- [13] PATRICK MT, STUART PE, ZHANG H, et al. Causal relationship and shared genetic loci between psoriasis and type 2 diabetes through trans-disease meta-analysis [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(6):1493-1502.
- [14] XI T, ZHANG GZ. Integrated analysis of tumor differentiation genes in pancreatic adenocarcinoma [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193427. DOI: 10.1371/journal.pone.0193427.
- [15] LIU Q, LL LY, XU DC, et al. Identification of novel immune-related targets mediating disease progression in acute pancreatitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1052466. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1052466.
- [16] DING H, JIANG Y, JIANG YM, et al. Ulinastatin attenuates monocyte-endothelial adhesion via inhibiting ROS transfer between the neighboring vascular endothelial cells mediated by Cx43 [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8):4326-4336.
- [17] ZHANG XJ, CUI YQ, DING XF, et al. Analysis of mRNA-lncRNA and mRNA-lncRNA-pathway co-expression networks based on WGCNA in developing pediatric sepsis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):1457-1470.
- [18] WU XS, QIAN SM, ZHANG J, et al. Lipopolysaccharide promotes metastasis via acceleration of glycolysis by the nuclear factor- $\kappa$ B/snail/hexokinase3 signaling axis in colorectal cancer [J]. *Cancer Metab*, 2021, 9(1):23.
- [19] ZHAO ZY, BI BJ, CHENG G, et al. Melatonin ameliorates osteoarthritis rat cartilage injury by inhibiting matrix metalloproteinases and JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(1):359-368.
- [20] ZHOU M, GUO RR, WANG YF, et al. Application of weighted gene coexpression network analysis to identify key modules and hub genes in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:9957569. DOI: 10.1155/2021/9957569.
- [21] QQRRI B, HARLESS W, SZEWCZUK MR. Novel molecular mechanism of aspirin and celecoxib targeting mammalian neuraminidase-1 impedes epidermal growth factor receptor signaling axis and induces apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:4149-4167.
- [22] DEOLIVEIRA FR, AMARAL FC, SOUZA CF, et al. Neuraminidase is a host-directed approach to regulate neutrophil responses in sepsis and COVID-19 [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(11):1460-1481.
- [23] FENG ZC, ZHOU WJ, WANG JW, et al. Reduced expression of proteolipid protein 2 increases ER stress-induced apoptosis and autophagy in glioblastoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5):2847-2856.
- [24] GHAFOURI-FARDS, SAFARZADEH A, HUSSEN BM, et al. A review on the role of LINC00173 in human cancers [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 243:154351. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154351.
- [25] CHEN CH, YANG WB, CHUANG JY, et al. SH3GLB1-related autophagy mediates mitochondrial metabolism to acquire resistance against temozolomide in glioblastoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):220.
- [26] YANG L, ZHOU L, LI FY, et al. Diagnostic and prognostic value of autophagy-related key genes in sepsis and potential correlation with immune cell signatures [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1218379. DOI: 10.3389/fcell.2023.1218379.
- [27] CHEN XJ, ZHANG WX, XU XZ. Cyanidin-3-glucoside suppresses the progression of lung adenocarcinoma by downregulating TP5313 and inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):232.
- [28] RODRIGUEZ-PASTRANA I, BIRLI E, COUTTS AS. p53-dependent DNA repair during the DNA damage response requires actin nucleation by JMY [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(7):1636-1647.
- [29] HE L, QIAN XH, GE PP, et al. NOL6 regulates the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells via regulating TP5313, CDK4 and MCM7 expression [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 708081. DOI: 10.3389/fonc.2022.708081.
- [30] CHEN XJ, ZHANG WX, XU XZ. Cyanidin-3-glucoside suppresses the progression of lung adenocarcinoma by downregulating TP5313 and inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):232.
- [31] 周佳伟, 姜琴, 侯林义, 等. 参与脓毒症调控的信号通路的研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2018, 12(1):57-61. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2018.01.011.
- [32] BI CF, LIU J, HAO SW, et al. Xuebijing injection protects against sepsis-induced myocardial injury by regulating apoptosis and autophagy via mediation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(10):4374-4390.
- [33] RUAN QQ, LU H, ZHU HY, et al. A network-regulative pattern in the pathogenesis of kidney injury following severe acute pancreatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109978. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109978.
- [34] GARG PK, SINGH VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):2008-2023.
- [35] LI LY, LIU Q, LE CY, et al. Toll-like receptor 2 deficiency alleviates acute pancreatitis by inactivating the NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110547. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110547.
- [36] XIA TT, GU YJ, SHEN JQ, et al. Limonin ameliorates acute pancreatitis by suppressing JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(12):2392-2403.
- [37] LI H, XIE JY, GUO XL, et al. Bifidobacterium spp. and their metabolite lactate protect against acute pancreatitis via inhibition of pancreatic and systemic inflammatory responses [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2127456. DOI: 10.1080/19490976.2022.2127456.

(收稿日期:2023-10-09,修回日期:2023-11-24)