

通过加权基因共表达网络分析脓毒症相关基因

陈昌勤 李莉 赵昌云 甄军海 严静

浙江医院重症医学科, 浙江杭州 310013

通信作者: 严静, Email: yanjing2013@163.com

【摘要】 目的 通过加权基因共表达网络分析(WGCNA)识别脓毒症发生发展过程中的关键基因。**方法** 从基因表达数据库(GEO)中下载基因表达数据集 GSE154918, 其中包含对照 40 例、无症状感染 12 例、脓毒症 39 例、脓毒症随访 14 例, 共 105 例芯片数据。采用 R 软件筛选出脓毒症差异表达基因(DEG), 用分布式访问视图集成数据库(DAVID)、检索交互基因的搜索工具(String)和可视化软件 Cytoscape 进行基因功能和通路富集分析、蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析及关键基因分析, 筛选出脓毒症发生发展过程中的关键基因。**结果** 通过 WGCNA 并结合 DEG 表达分析得到 46 个候选基因, 对这 46 个基因进行基因本体(GO)、京都市基因与基因组百科全书(KEGG)途径富集分析得到基因功能和参与的信号通路。进一步使用 String 数据库构建 PPI 网络, 通过 PPI 网络可视化软件 Cytoscape 选出 5 个关键基因, 包括肥大细胞表达膜蛋白 1 基因(MCEMP1)、S100 钙结合蛋白 A12 基因(S100A12)、脂肪因子抵抗素基因(RETN)、c 型凝集素结构域家族 4 成员基因(CLEC4D)、过氧化酶增殖因子活化受体基因(PPARG), 对这 5 个基因分别进行表达差异分析, 结果显示, 在脓毒症患者中上述 5 个基因的表达水平较健康对照者显著性上调。**结论** 本研究通过构建 WGCNA 方法筛选出有关脓毒症的 5 个关键基因, 可能成为潜在的脓毒症诊疗相关候选靶点。

【关键词】 脓毒症; 加权基因共表达网络分析; 差异表达基因; 关键基因; 蛋白质-蛋白质相互作用网络; 功能富集分析

基金项目: 浙江省医药卫生科研项目(2020KY007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210127-00135

Analysis of sepsis-related genes through weighted gene co-expression network

Chen Changqin, Li Li, Zhao Changyun, Zhen Junhai, Yan Jing

Department of Intensive Care Unit, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China

Corresponding author: Yan Jing, Email: yanjing2013@163.com

【Abstract】 Objective To identify the Key genes in the development of sepsis through weighted gene co-expression network analysis (WGCNA). **Methods** The gene expression dataset GSE154918 was downloaded from the public database Gene Expression Omnibus (GEO) database, which contains data from 105 microarrays of 40 control cases, 12 cases of asymptomatic infection, 39 cases of sepsis, and 14 cases of follow-up sepsis. The R software was used to screen out differentially expressed genes (DEG) in sepsis, and the Distributed Access View Integrated Database (DAVID), search tool for retrieval of interacting neighbouring genes (STRING) and visualization software Cytoscape were used to perform gene function and pathway enrichment analysis, Protein-protein interaction (PPI) network analysis and key gene analysis to screen out the key genes in the development of sepsis. **Results** Forty-six candidate genes were obtained by WGCNA and combined with DEG expression analysis, and these 46 genes were analyzed by gene ontology (GO) and Kyoto City Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment to obtain gene functions and involved signaling pathways. The PPI network was further constructed using the STRING database, and 5 key genes were selected by the PPI network visualization software Cytoscape, including the mast cell expressed membrane protein 1 gene (MCEMP1), the S100 calcium-binding protein A12 gene (S100A12), the adipokine resistance factor gene (RETN), the c-type lectin structural domain family 4 member gene (CLEC4D), and peroxisome proliferator-activated receptor gene (PPARG), and differential expression analysis of each of these 5 genes showed that the expression levels of the above 5 genes were significantly upregulated in sepsis patients compared with healthy controls. **Conclusion** In this study, 5 key genes related to sepsis were screened by constructing WGCNA method, which may be potential candidate targets related to sepsis diagnosis and treatment.

【Key words】 Sepsis; Weighted gene co-expression network analysis; Differentially expressed gene; Key gene; Protein-protein interaction network; Functional enrichment analysis

Fund program: Medical Health Science and Technology Program of Zhejiang Province (2020KY007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210127-00135

脓毒症是机体对炎症反应失调引起危及生命的器官功能障碍的一种疾病, 具有发病率高、病情进展迅速、预后差等特点, 是最常见的严重疾病之一, 全球每年脓毒症的患病数都在增长^[1]。即使目前

脓毒症的药物治疗方法较以前有了很大提高, 如早期抗菌的合理应用、液体复苏及器官功能支持等集束化救治策略的不断改进, 使脓毒症患者的救治成功率明显提高, 但重症监护病房(intensive care unit,

ICU) 脓毒症患者的病死率也占很大的比例^[2-3]。据统计,全球每年约有超过 1 800 万例患者发生严重脓毒症,因脓毒症死亡的患者数高达 530 万例,其中我国死于脓毒症的患者数约 100 万例^[4]。因此,探讨脓毒症的发生发展过程及其机制对进一步提高危重病的救治成功率有重要意义。有研究表明,脓毒症的发展涉及炎症和免疫反应等多种因素,而免疫功能障碍是脓毒症发展的关键环节^[5]。宿主的固有免疫和适应性免疫系统及多个下游事件均可引起器官功能障碍,但目前有关脓毒症的具体分子机制仍不清楚。近年来,随着基因芯片技术的发展和运用,微阵列技术和生物信息学分析已被广泛用于遗传变异基因的筛选^[6]。利用生物信息学技术通过数据挖掘筛选大量的分子数据和临床数据,可帮助研究人员快速找到中心基因簇。而对脓毒症的全面分析可以建立基因网络并筛选潜在的关键分子靶标,这些分子靶标可为人们了解脓毒症的发病机制提供新的见解,并可用于脓毒症的早期诊断,从而为脓毒症的临床治疗提供思路^[7]。本研究通过分析来自公共基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)的微阵列数据集,以获得脓毒症和健康人之间的差异表达基因(differentially expressed genes, DEG),并进行基因本体(gene ontology, GO)分析、京都市基因与基因组百科全书(Kyoto City Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)途径富集分析、蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein interaction, PPI)网络分析,旨在通过生物信息学技术鉴定脓毒症中的 DEG,以帮助人们了解脓毒症发病的分子机制及其诊断的潜在生物标志物。

1 资料与方法

1.1 基因芯片数据及伦理学: GEO 是一个储存芯片、二代测序以及其他高通量测序数据免费开放获取的公共功能基因组学数据库,并经本院科教部门证明合法合规使用此数据库。从 GEO 中下载基因表达数据集 GSE154918,测序平台为 GPL20301。GSE154918 数据集含有健康对照 40 例、无症状感染 12 例、脓毒症 39 例、脓毒症随访 14 例,共 105 例样本,对下载的数据进行预处理,包括将原始数据标准化处理、对重复基因表达取均值等。

1.2 加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA): 采用 WGCNA 对 GSE154918 表达矩阵进行分析,以构建脓毒症测试样品中基因的共表达网络。计算所有基

因两两之间的相关系数,并基于 W 矩阵构建共表达网络,然后进行模块挖掘。利用拓扑重叠(topological matrix, TOM)计算基因之间的关联,利用层次聚类产生一个基因层次聚类树,并基于 TOM 值将邻接矩阵转换成拓扑矩阵,显著性 <0.05 者被确定为与脓毒症相关的模块。

1.3 数据预处理和 DEGs 的筛选: 用 R 软件对上述基因芯片数据进行处理。用微阵列数据的线性模型 Limma R 包从 GSE154918 数据集中筛选脓毒症患者和健康对照者的 DEGs,计算每个 DEGs 的 P 值,然后采用邦弗朗尼(Bonferroni)校正方法进行调整。用于选择显著 DEGs 的阈值为倍数变化对数值的绝对值 ≥ 2 和校正后的 P 值 <0.01 。

1.4 KEGG 通路和 GO 富集分析: 为了获得 DEGs 的生物学功能和信号通路,采用分布式访问视图集成数据库(Distributed Access View Integrated Database, DAVID)^[8]对 DEGs 进行 GO 注释和 KEGG 富集, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 DAVID 可筛选出一套与基因、蛋白质有关的功能信息。GO 注释是用于基因注释和分析 DEGs 的生物信息学工具。

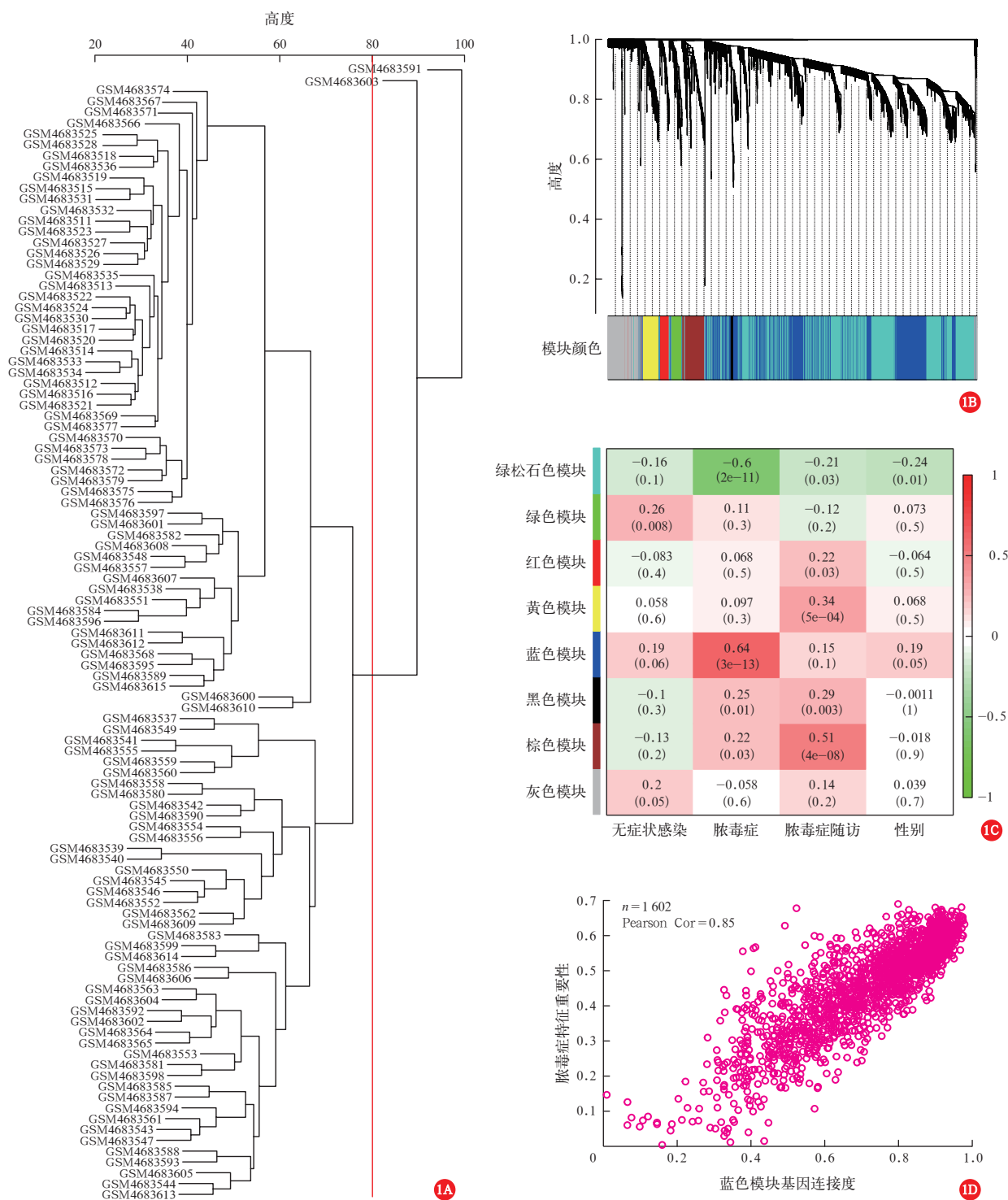
1.5 PPI 网络建设: 利用检索交互基因的搜索工具(search tool for retrieval of interacting neighbouring genes, STRING)从在线数据库获取预测基因的相互作用,以制表符分隔(tab-separated values, TSV)格式导出,将所得源文件导入 Cytoscape 软件中,应用 Cytoscape 软件将基因信息进行可视构建,并生成相关网络结构图,然后用插件 CytoHubba 进行核心基因分析,同时采用节点度算法选取排名前 5 位的为脓毒症相关核心基因。

2 结果

2.1 WGCNA 的构建和关键模块的识别: 使用 R 软件 WGCNA 包分析数据集 GSE154918,去除 2 个离群样本后,重新通过基因间的平均连接度和 Pearson 相关系数进行样本聚类。为了确定一个无尺度网络,设置软阈值为 10 的参数来构建共表达矩阵,进一步分析样本特征与模块的关系。用动态剪切树算法分割模块,合并相似模块后构建网络图(图 1A)。这样基因被分成了 8 个模块,并以不同颜色代表,每个模块内的基因数不相等。模块内均为表达模式相似的基因,而灰色模块内为无法聚集到其他模块内的基因集合所示,当将软阈值设置为 12 时,网络中基因之间的连接性满足无标度分布。利用动态混合剪切法合并特征基因相似度较高的模块,最终得到 8 个

基因模块,灰色模块为未共表达的基因(图 1B),然后计算不同模块与不同临床特征的 Pearson 相关系数,得到相关系数最高者即是与转移最为相关的模

块(蓝色模块)。模块内含有 1 602 个基因(图 1C)。蓝色模块与脓毒症重要基因之间的相关性(图 1D),相关系数绝对值 Pearson Cor=0.85,是与脓毒症相



注:采用层次聚类法得到样本聚类图(A),发现在聚类高度 80(红线标记)时,聚类树形图发生明显偏移,剪枝去除 2 个离群标本,最后剩余 104 个样本;基于 GSE154918 数据集得到样品聚类树(B),确定共表达基因的网络模块,聚类树的不同分支代表不同基因模块,不同颜色表示由动态混合剪切法划分的基因模块;GSE154918 数据集中的特征模块和表型之间的相关性热图(C),矩形中的数字代表相关系数,括号内的数字表示相应的 P 值,图中颜色根据相关性决定,红色越深代表正相关性越强,绿色越深代表负相关性越强;蓝色模块基因连接度和脓毒症特征重要性之间的相关性散点图(D)可见蓝色模块含 1 602 个基因,其与脓毒症特征重要性之间的相关系数绝对值 Pearson Cor=0.85,说明是与脓毒症相关性最高的模块

图 1 基因表达数据库(GEO)数据集与癌症和肿瘤基因图谱(TCGA)数据集的加权基因共表达网络分析(WGCNA)

关性最高的模块,且相关性显著,因此被筛选为关键模块进行后续研究。

2.2 DEG 筛选及富集分析:根据 WGCNA 结果,选择脓毒症作为感兴趣性状。为了得到脓毒症和对照样本的 DECs,把 GSE154918 分成相应的脓毒症组和对照组。应用 R 软件的 Limma 包,依据矫正后 $P < 0.05$ 和倍数变化的对数值 > 2 基因进行差异分析,最终获得 68 个 DEG。绘制 DEC 的热图(图 2)。取 DEC 和蓝色模块的交集最终获得 46 个一致的基因。应用 R 软件的聚类分析器对 46 个基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,设置条件为 $P < 0.05$ 和矫正后的 $P < 0.05$, GOG 富集分析结果表明,46 个基因与中性粒细胞脱颗粒、免疫反应相关中性粒细胞活化作用,以及细胞激活等生物学过程有关,这些基因的分子功能涉及多方面,包括前列腺素受体活性、类前列腺素受体活性、晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)的结合、长链脂肪酸的结合以及二十烷酸受体活性。46 个基因还参与特异性颗粒、三级颗粒、分泌颗粒膜、分泌颗粒管腔细胞成分的合成(图 3)。

KEGG 富集分析结果表明,基因功能富集于癌症和急性髓系白血病的转录调控中(图 4)。

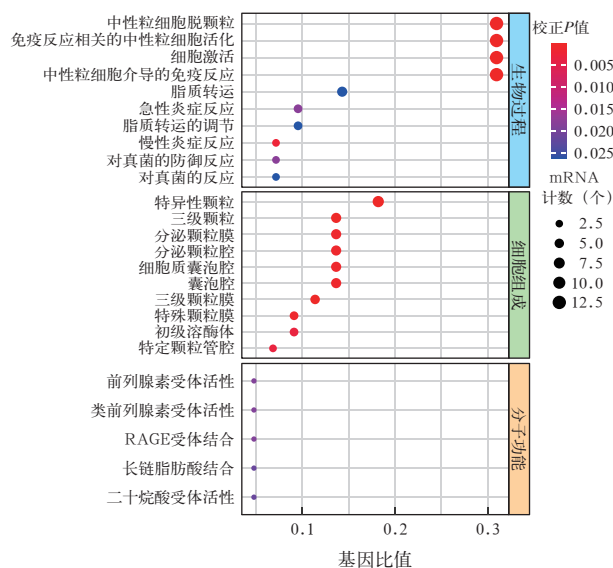
2.3 PPI 网络的构建和关键基因分析:将上述获得的 46 个基因利用 STRING 数据库设置最低互动要求分数为 0.4 和隐藏孤立的节点。利用 CytoHubba 的节点度算法设置基因数目为 5 进行关键基因分析,得到 PPI 图(图 5)和关键基因分析图(图 6),选出与多个蛋白存在相互作用关系的 5 个基因:肥大细胞表达膜蛋白 1 基因(mast cell expressed membrane protein 1 gene, MCEMP1), S100 钙结合蛋白 A12 基因(S100 calcium-binding protein A12 gene, S100A12)、脂肪因子抵抗素基因(adipokine resistance factor gene, RETN)、c 型凝集素结构域家族 4 成员基因(c-type lectin structural domain family 4 member

gene, CLEC4D)、过氧化酶增殖因子活化受体基因(peroxisome proliferator-activated receptor gene,



注:图中颜色代表基因表达量,红色为上调,绿色为下调

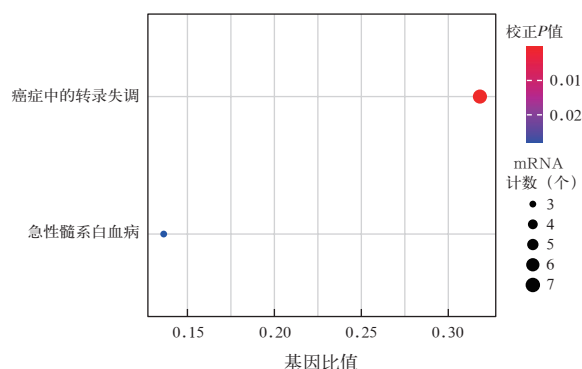
图2 脓毒症相关基因数据集的差异表达基因(GEG)热图



注:通过在线工具分布式访问视图集成数据库(DAVID)进行关键模块的富集分析,显示脓毒症相关基因与中性粒细胞脱颗粒作用、免疫反应相关的中性粒细胞活化作用、细胞激活等生物学过程有关

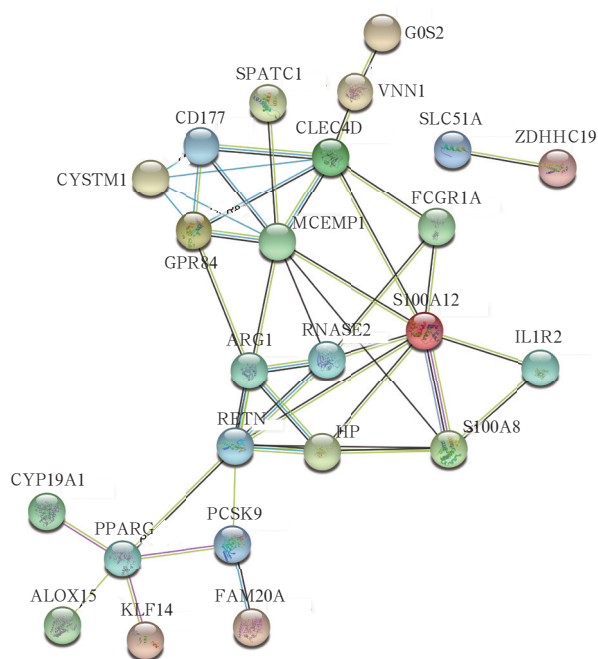
图3 GSE154918 数据集脓毒症相关基因的基因本体(GO)富集分析图

PPARG), 其得分分别为 9、8、8、7、5 分, 这 5 个基因即为脓毒症相关的关键基因。对这 5 个基因分别进行表达差异分析, 结果显示, 脓毒症中的表达比健康对照样本显著性上调。



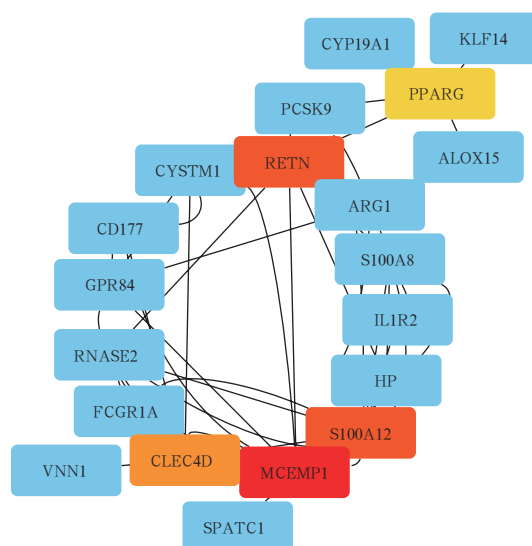
注: 通过在线工具分布式访问视图集成数据库 (DAVID) 进行蓝色模块的富集分析, 显示基因功能富集于癌症和急性髓系白血病的转录调控中

图 4 蓝色模块基因的京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析图



注: GOS2 为淋巴细胞 G0/G1 开关基因, SPATC1 为精子发生和中心粒相关蛋白 1, VNN1 为泛酰巯基乙胺水解酶, CD177 为中性粒细胞特异性抗原 1, CLEC4D 为 c 型凝集素结构域家族 4 成员, SLC51A 为溶质载体家族 51 亚基 A, ZDHHC19 为棕榈酰转移酶, CYSTM1 为富含半胱氨酸的跨膜模块 1, GPR84 为 G 蛋白耦联受体, MCEMP1 为肥大细胞表达膜蛋白 1, FCGR1A 为免疫反应重要受体, ARG1 为精氨酸酶 1, RNASE2 为核糖核酸酶 A 家庭成员 2, S100A12 为 S100 钙结合蛋白 A12, IL1R2 为 2 型白细胞介素 1 受体, RETN 为脂肪因子抵抗素, HP 为触珠蛋白产生, S100A8 为 S100 钙结合蛋白 A8, CYP19A1 为细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A1, PPARG 为过氧化酶增殖因子活化受体, PCSK9 为蛋白转化酶家族成员 9, ALOX15 为花生四烯酸 15- 脂肪氧化酶, KLF14 为转录因子, FAM20A 为高尔基体相关分泌途径激酶

图 5 利用节点度算法对蓝色模块构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析图



注: CYP19A1 为细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A1, KLF14 为转录因子, PCSK9 为蛋白转化酶家族成员 9, PPARG 为过氧化酶增殖因子活化受体, CYSTM1 为富含半胱氨酸的跨膜模块 1, RETN 为脂肪因子抵抗素, ALOX15 为花生四烯酸 15- 脂肪氧化酶, CD177 为中性粒细胞特异性抗原 1, ARG1 为精氨酸酶 1, GPR84 为 G 蛋白耦联受体, S100A8 为 S100 钙结合蛋白 A8, RNASE2 为核糖核酸酶 A 家庭成员 2, IL1R2 为 2 型白细胞介素 1 受体, FCGR1A 为免疫反应重要受体, HP 为触珠蛋白产生, VNN1 为泛酰巯基乙胺水解酶, CLEC4D 为 c 型凝集素结构域家族 4 成员, S100A12 为 S100 钙结合蛋白 A12, MCEMP1 为肥大细胞表达膜蛋白 1, SPATC1 为精子发生和中心粒相关蛋白 1; 黄色到红色表示该基因在算法中的得分越来越高, 蓝色表示非关键基因

图 6 通过节点度算法得到关键基因分析图

3 讨论

尽管已经进行了许多关于脓毒症的研究, 但脓毒症的病死率仍很高。这可能是由于缺乏用于检测早期脓毒症和有效治疗脓毒症的生物标志物的缘故^[9]。因此, 了解脓毒症的分子机制是广大医学工作者寻找脓毒症治疗和诊断方法所必需的。传统的脓毒症治疗方法包括抗炎和免疫调理等。随着微阵列技术的飞速发展, 很多疾病进展的遗传改变更容易被发现。微阵列技术的应用使人们探索脓毒症的基因变化成为可能, 且该技术已被证明是识别其他疾病中新生物标志物的良好方法。

本研究分析了 GEO 中 GSE154918 的脓毒症基因表达阵列, 其中在脓毒症和健康人外周血样本中共获得了 68 个 DEG。使用 GO、KEGG 和 STRING 分析进一步了解了 DEG 的潜在生物学功能, GO 分析表明, 46 个基因与中性粒细胞脱颗粒、免疫反应中性粒细胞活化作用, 以及细胞激活等生物学过程有关, 这些基因的分子功能涉及多方面, 包括前列腺素受体活性、类前列腺素受体活性、RAGE 受体的结合、长链脂肪酸的结合以及二十烷酸受体活性。46 个基因还参与特异性颗粒、三级颗粒、分泌颗粒

膜、分泌颗粒管腔细胞成分的合成。KEGG 富集分析结果表明,基因功能富集于癌症和急性髓细胞白血病中的转录调控中。

此外,最近的一些研究还从微阵列技术中发现了中心基因。Wang 等^[10]通过进行 DEG、基因功能富集和 PPI 网络分析,从 GEO 数据集中确定了脓毒症的候选生物标志物(Icam1 和 Socs3)。Huang 等^[11]通过开发包括 DEG 筛查、途径分析、基因注释、PPI 网络和调节网络构建在内的集成方法,从 E-MTAB-4765 数据集中鉴定了与脓毒症进展相关的枢纽基因(MAPK14、ZAP70 和 TSPO)和 miRNA。这些研究还确定了脓毒症的一些中心基因。

本研究在 PPI 网络中鉴定出了 5 个主要的中枢基因,包括 MCEMP1、S100A12、RETN、CLEC4D、PPARG,而且这些基因都是脓毒症中的上调基因。在脑卒中患者中观察 MCEMP1 表达明显升高,外周血 MCEMP1 表达可作为脑卒中预后的生物标志物^[12],而肥大细胞在调节脓毒症细胞死亡方面起到免疫作用^[13]。钙结合促炎蛋白 S100A12 属于 S100 家族,与多种宿主免疫信号和细胞因子的产生和分泌过度有关,导致全身炎症反应和继发性器官功能衰竭,S100A12 在新生儿脓毒症中显著升高,并可能被认为是一种新的生物标志物^[14]。RETN 是近期发现的与炎症反应相关的因子,在脓毒性休克和脓毒症相关性急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中显著上调^[15-16]。中性粒细胞和单核细胞是抵抗感染的第一道防线,它们的功能可能受到高脂血症的不利影响。脓毒症时器官功能障碍的发生可由中性粒细胞对宿主过度反应和过量的补体激活导致组织损伤而引起,同时,持续严重的炎症也会导致中性粒细胞反应性降低及补体成分减少,进而使患者的感染加重。巨噬细胞可能受到抵抗素浓度升高的不利影响。中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞以一种协调的方式吞噬和破坏入侵生物,并触发适应性免疫反应的发生。

本研究也存在以下局限性:本研究也显示 MCEMP1、S100A12、RETN 基因表达明显上调。因此,未来的体外和体内研究中需要分析这些基因在脓毒症病理过程中的功能和途径。其次,需要对更多的脓毒症患者进行研究以确认所鉴定基因的诊断和治疗价值。

综上所述,本研究采用生物信息学研究方法鉴定出可能与脓毒症进展有关的 DEG。这 5 个基因

可能作为潜在脓毒症诊疗相关的靶点,从而为脓毒症分子机制的研究提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database [J]. Crit Care, 2006, 10 (2): R42. DOI: 10.1186/cc4854.
- [3] Stoma I, Karpov I, Uss A, et al. Combination of sepsis biomarkers may indicate an invasive fungal infection in haematological patients [J]. Biomarkers, 2019, 24 (4): 401-406. DOI: 10.1080/1354750X.2019.1600023.
- [4] Bourcier S, Hindlet P, Guidet B, et al. Reporting of organ support outcomes in septic shock randomized controlled trials: a methodologic review—the sepsis organ support study [J]. Crit Care Med, 2019, 47 (7): 984-992. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003746.
- [5] Wiersinga WJ. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets [J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17 (5): 480-486. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32834a4aeb.
- [6] Li L, Lei Q, Zhang S, et al. Screening and identification of key biomarkers in hepatocellular carcinoma: evidence from bioinformatic analysis [J]. Oncol Rep, 2017, 38 (5): 2607-2618. DOI: 10.3892/or.2017.5946.
- [7] 邵俊,袁周,陈齐红,等. Sepsis-3 标准对脓毒症患者诊断价值的多中心前瞻性观察性临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (2): 129-133. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191224-00024.
- [8] Shao J, Yuan Z, Chen QH, et al. Diagnostic value of the Sepsis-3 standard for patients with sepsis: a multi-center prospective, observational clinical study [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (2): 129-133. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191224-00024.
- [9] Huang DW, Sherman BT, Tan Q, et al. The DAVID Gene Functional Classification Tool: a novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists [J]. Genome Biol, 2007, 8 (9): R183. DOI: 10.1186/gb-2007-8-9-r183.
- [10] 黄顺伟,管向东,陈娟,等. 创伤性严重脓毒症和多器官功能障碍综合征免疫调节治疗的临床研究和远期评价 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 653-656. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.11.007.
- [11] Huang SW, Guan XD, Chen J, et al. Clinical study and long-term evaluation of immunomodulation therapy on trauma, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome patients [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18 (11): 653-656. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.11.007.
- [12] Wang YM, Yin XL, Yang F. Comprehensive analysis of gene expression profiles of sepsis-induced multiorgan failure identified its valuable biomarkers [J]. DNA Cell Biol, 2018, 37 (2): 90-98. DOI: 10.1089/dna.2017.3944.
- [13] Huang L, Qiao LX, Zhu H, et al. Genomics of neonatal sepsis: has-miR-150 targeting BCL11B functions in disease progression [J]. Ital J Pediatr, 2018, 44 (1): 145. DOI: 10.1186/s13052-018-0575-9.
- [14] Raman K, O'Donnell MJ, Czlonkowska A, et al. Peripheral blood MCEMP1 gene expression as a biomarker for stroke prognosis [J]. Stroke, 2016, 47 (3): 652-658. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011854.
- [15] Ramos L, Peña G, Cai B, et al. Mast cell stabilization improves survival by preventing apoptosis in sepsis [J]. J Immunol, 2010, 185 (1): 709-716. DOI: 10.4049/jimmunol.1000273.
- [16] Tosson A, Glaser K, Weinlage T, et al. Evaluation of the S100 protein A12 as a biomarker of neonatal sepsis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33 (16): 2768-2774. DOI: 10.1080/14767058.2018.1560411.
- [17] Singbartl K, Miller L, Ruiz-Velasco V, et al. Reversal of acute kidney injury-induced neutrophil dysfunction: a critical role for resistin [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (7): e492-501. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001472.
- [18] Kellum JA, Chawla LS, Keener C, et al. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 281-287. DOI: 10.1164/rccm.201505-0995OC.

(收稿日期: 2021-01-27)