

DIO:10.12113/202207010

# 生物信息学分析 IFN- $\gamma$ 诱导银屑病的关键基因及作用机制

杨 丽<sup>1</sup>, 李东海<sup>2\*</sup>

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

**摘要:**通过生物信息学方法分析 IFN- $\gamma$  (Interferon-gamma, 干扰素- $\gamma$ ) 诱导银屑病皮损的关键基因及可能的作用机制。从 GEO (Gene Expression Omnibus) 数据库的 GPL571 平台下载 GSE32407 mRNA 基因芯片数据集进行基因转录谱分析。设定阈值为  $|\log_2(\text{FC})|$  (差异表达倍数 2 倍的绝对值)  $\geq 1$  且  $P < 0.05$ , 筛选出差异基因。绘制火山图、韦恩图、蛋白质互作网络图、GO (Gene Ontology, 基因本体论)/KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, 京都基因和基因组百科全书) 富集分析图。健康人组和银屑病病人组共筛选出 1 321 个 DEGs (Differentially expressed genes, 差异表达基因), PPI (Protein-Protein Interaction, 蛋白质互作用) 网络筛选出 *ISG15*、*IFIT1*、*RSAD2*、*MX1*、*IFIT3*、*IFIT2*、*IRF7*、*STAT2*、*MX2*、*OASL* 等十个关键作用基因, 国内外已有研究对 *IFIT3*、*IFIT2*、*OASL* 等 3 个基因与银屑病的关系关注较少, 这 3 个基因可能成为导致银屑病的重要基因, 但尚需实验验证。基于本文生信分析的预测结果, 推导出 IFN- $\gamma$  可能通过关键基因的表达, 促进角质形成细胞增殖、树突状细胞成熟和中性粒细胞浸润, 导致局部炎症反应, 从而导致银屑病, 可为治疗银屑病的靶向药物研究和 IFN- $\gamma$  诱导银屑病动物模型提供一定的理论依据, 但这个推论仅是通过生信分析推导的, 因此还需要进一步的实验验证。

**关键词:** IFN- $\gamma$ ; 银屑病; 基因表达差异; 作用机制

中图分类号: R758.63 文献标志码: A 文章编号: 1672-5565(2023)04-296-08

## Bioinformatics analysis of key genes and mechanisms of action in IFN- $\gamma$ induced psoriasis

YANG Li<sup>1</sup>, LI Donghai<sup>2\*</sup>

(1. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;  
2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**Abstract:** To analyze the key genes and possible mechanisms of action of Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) induced psoriasis skin lesions by bioinformatics method. GSE32407 mRNA microarray dataset was downloaded from the GPL571 platform of GEO (Gene Expression Omnibus) database for gene transcription profiling. A threshold of  $|\log_2(\text{FC})|$  (absolute value of 2-fold differential expression)  $\geq 1$  and  $P < 0.05$  was set to screen out differential genes. Volcano map, Venn map, protein interaction network map and GO (Gene Ontology)/KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) enrichment analysis map were drawn. A total of 1321 DEGs (Differentially expressed genes, differentially expressed genes) and PPI (Protein-Protein Interaction) were screened out in the healthy group and the psoriasis group. Protein interaction network screened out ten key genes including *ISG15*, *IFIT1*, *RSAD2*, *MX1*, *IFIT3*, *IFIT2*, *IRF7*, *STAT2*, *MX2* and *OASL*. Studies at home and abroad have paid little attention to the relationship between *IFIT3*, *IFIT2* and *OASL* genes and psoriasis. These three genes may be important pathogenic genes in psoriasis, but need experimental verification. Based on the prediction results of this analysis, it is concluded that IFN- $\gamma$  may promote keratinocyte proliferation, dendritic cell maturation and neutrophil infiltration through the expression of key genes, leading to local inflammatory response, and thus leading to psoriasis. It provides a theoretical basis for the study of targeted drugs for the treatment of psoriasis and the animal model of IFN- $\gamma$  induced psoriasis. However, this inference is only derived by means of biogenic analysis, so further experimental verification is needed.

**Keywords:** Interferon-gamma; Psoriasis; Differentially expressed genes; Mechanism

收稿日期: 2022-07-01; 修回日期: 2022-12-08; 网络首发日期: 2023-02-27.

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail//23.1513.Q.20230227.1119.002.html>

\* 通信作者: 李东海, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 皮肤病与性病的防治. E-mail: gztcmldh@163.com.

引用格式: 杨丽, 李东海. 生物信息学分析 IFN- $\gamma$  诱导银屑病的关键基因及作用机制 [J]. 生物信息学, 2023, 21(4): 296-303.

YANG Li, LI Donghai. Key genes and mechanism of IFN- $\gamma$  induced psoriasis were analyzed by bioinformatics [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2023, 21(4): 296-303.

银屑病是一种慢性的炎症反应性疾病,被认为具有强烈的遗传易感性和自身免疫致病特性<sup>[1-2]</sup>,但对于其发病机制尚不清楚。现代研究认为<sup>[3]</sup>其与角质形成细胞增殖和免疫细胞浸润以及真皮血管新生有关。有研究显示<sup>[4]</sup>在病毒性肝炎患者皮内注射 IFN- $\gamma$  后,在注射部位出现点滴状的银屑病皮损,提示 IFN- $\gamma$  可能与诱导银屑病皮损相关,但对 IFN- $\gamma$  如何导致银屑病的相关研究非常少,目前也没有对于 IFN- $\gamma$  导致银屑病相关的靶点基因及作用机制的研究。本文基于生物信息学,筛选了 IFN- $\gamma$  导致银屑病的 10 个关键基因,分别为: *ISG15*、*IFIT1*、*RSAD2*、*MX1*、*IFIT3*、*IFIT2*、*IRF7*、*STAT2*、*MX2*、*OASL*,根据相关文献分析这 10 个基因导致银屑病可能的作用机制。目前国内外虽已有通过生物信息学或其它的方法分析导致银屑病的关键基因的报道,但对 *IFIT3*、*IFIT2*、*OASL* 这 3 个基因与银屑病的联系研究较少。由于本文只是通过生物信息学做了理论推导,*IFIT3*、*IFIT2*、*OASL* 等 3 个差异基因是否在银屑病致病机制中发挥重要作用和如何发挥作用尚需大量的实验来证明和研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本次研究对象是从 GEO 数据库<sup>[5]</sup>的 GPL571 平台下载的 GSE32407 mRNA 基因芯片数据集。GSE32407 数据集的实验者做这个实验的目的是为了确定 IFN- $\gamma$  是否诱导了银屑病皮损。方法:将 IFN- $\gamma$  或安慰剂单次皮内注射于 10 例健康人的皮肤和 10 例银屑病病人的非皮损的皮肤区域内,并在 24 h 后收集皮肤标本活检。结果:10 例健康人的皮肤和 10 例银屑病病人无皮损的皮肤区域内均出现了银屑病皮损关键的病理和组织学特征,而安慰剂注射后均无任何改变。根据本文研究的目的及下载的 GSE32407 mRNA 基因芯片数据集,对样本进行基因转录谱分析,并对样本进行分组研究<sup>[6]</sup>,需要特别说明的是,GSE32407 数据集的实验者是在银屑病病人身上选取的无皮损的皮肤区域,后在注射 IFN- $\gamma$  后出现银屑病皮损,而注射安慰剂未出现银屑病皮损,所以在本文中“银屑病病人”和“银屑病皮损”是两个不同的概念,分组情况见表 1。

表 1 分组情况

Table 1 The grouping situation

分组	健康人组	银屑病病人组
有皮损组	10 例健康人注射 IFN- $\gamma$ 后出现银屑病皮损的皮肤	10 例银屑病病人无皮损皮肤区域注射 IFN- $\gamma$ 后出现银屑病皮损的皮肤
无皮损组	10 例健康人注射安慰剂后未出现皮损的皮肤	10 例银屑病病人无皮损皮肤区域注射安慰剂后未出现皮损的皮肤

### 1.2 方法

#### 1.2.1 筛选 DEGS

应用 R 语言的“limma”包下载基因矩形文件,将健康人组的 10 例注射 IFN- $\gamma$  后出现银屑病皮损的皮肤和 10 例注射安慰剂后未出现皮损的皮肤进行分析,设定阈值为  $|\text{Log}_2(\text{FC})| \geq 1$  且  $P < 0.05$ <sup>[7]</sup>,筛选出差异基因。同理,筛选出银屑病病人组的差异基因。然后分别将健康人组的差异基因和银屑病病人组的差异基因的数据分别导入 GraphPrism 8.0.2,并用 X、Y 轴数据列表绘制火山图。同时,利用 R 语言函数中的“VennDiagram”包绘制韦恩图。

#### 1.2.2 DEGs 的 GO 分析及 KEGG 分析

在做前面部分的火山图和韦恩图时,是用健康人组和银屑病病人组(分组情况见表 1)分别做的差异基因的研究,是为了证明不管是健康人组还是银屑病病人组由 IFN- $\gamma$  引起的有皮损的皮肤和由安慰剂引起的无皮损的皮肤相比基因表达都是有差异的。因为本文是为了研究 IFN- $\gamma$  对银屑病基因表达的影

响,所以应该是有银屑病皮损和无银屑病皮损的皮肤做对比,但由于健康人和银屑病病人是两个群体,所以采用分别分析出两组有皮损和无皮损皮肤的差异基因,再进行差异基因的汇总和去重。总的差异基因即是(健康人组的 10 例注射 IFN- $\gamma$  后出现银屑病皮损的皮肤和 10 例注射安慰剂后未出现皮损的皮肤进行分析得来的差异基因)+(银屑病病人组 10 例注射 IFN- $\gamma$  后出现银屑病皮损的皮肤和 10 例注射安慰剂后未出现皮损的皮肤进行分析得来的差异基因)-(健康人组和银屑病病人组共同的差异基因)。在做后面的分析研究时(包括 GO 分析及 KEGG 分析,PPI 网络构建,热点基因的筛选),用的差异基因都是总的差异基因。

用 EXCEL 将健康人组和银屑病病人组所有筛选出来的 DEGs 汇总,并将两组的重复值去掉<sup>[8]</sup>。再将整理好的 Excel 表格里的数据导入 DAVID 在线数据库<sup>[9]</sup>(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行数据富集分析,用 R 语言函数包“ggplot2”进行 KEGG 通路分

析和 GO 分析的可视化。P<0.05 作为富集分析的筛选条件<sup>[10]</sup>。其中 GO 分析分为三类,分别为细胞定位分析(CC, Cellular components)、分子功能分析(MF, Molecular function)、生物学途径分析(BP, Biological process)<sup>[11]</sup>。为了展示比较重要的结果,筛选 GO 分析和 KEGG 分析的排名前 20 做可视化分析。

### 1.2.3 差异基因的 PPI 网络构建

由于差异基因有 1 321 个,数量过多,根据本研究在汇总的差异基因里再次选取  $|\text{Log}_2\text{FC}| \geq 2, P < 0.05$  的差异基因<sup>[12]</sup>。在 String 公用数据库<sup>[13]</sup>(<https://string-db.org>)中,将新得到的 397 个 DEGs 置入。在 String 公用数据库中下载得到目标基因和靶基因相互作用的数据,进一步探寻这些 DEGs 之间的相互联系,置信度设置为超高置信度(置信度>0.9)。利用 STRING 数据库得到的数据作为数据集导入 Cytoscape<sup>[14]</sup> 3.7.0,得到初步的蛋白质互作网络。再将 DEGs 和对应的  $\text{Log}_2\text{FC}$  值用 Excel 表整理后作为属性表 1 导入 Cytoscape 3.7.0,将 DEGs 和对应的 Degree 值作为属性表 2 导入 Cytoscape 3.7.0。利用  $\text{Log}_2\text{FC}$  的值设置颜色,利用 Degree 值设置填充图形大小,映射方式均选择 Continuous Mapping。同时用 Mcode<sup>[15]</sup> 插件筛选 PPI 网络中选择最为紧密

的集簇,用 Cytohubba<sup>[16]</sup> 插件利用 Degree 值筛选排名前十的热点基因,并将排名前十的关键基因的名字和主要功能以表格的形式列出。

## 2 结果

### 2.1 差异基因的筛选结果

用 R 语言对 GSE32407 基因芯片进行分析后,健康人组有皮损和无皮损皮肤的差异基因有 323 个,上调基因用红色表示( $\text{Log}_2(\text{FC}) \geq 1, P < 0.05$ ),下调基因用绿色表示( $\text{Log}_2(\text{FC}) \leq -1, P < 0.05$ ),上调基因共 208 个,下调基因共 115 个,健康人组的差异基因的火山图见图 1a。银屑病人组有皮损和无皮损皮肤的差异基因共有 1 307 个,其中 674 个基因表达上调,633 个基因表达下调。银屑病人组的差异基因的火山图见图 1b,颜色标注和筛选方法和图 1a 相同。韦恩图红色代表健康人组有皮损和无皮损皮肤的差异基因个数,蓝色代表银屑病人组有皮损和无皮损皮肤的差异基因个数,交集代表健康人组和银屑病人组共有的差异基因个数。韦恩图结果显示健康人组和银屑病人组共有的差异基因有 309 个,总的差异基因为 1 321 个(总的差异基因的算法见本文 1.2.2 小节的分析),韦恩图见图 2。

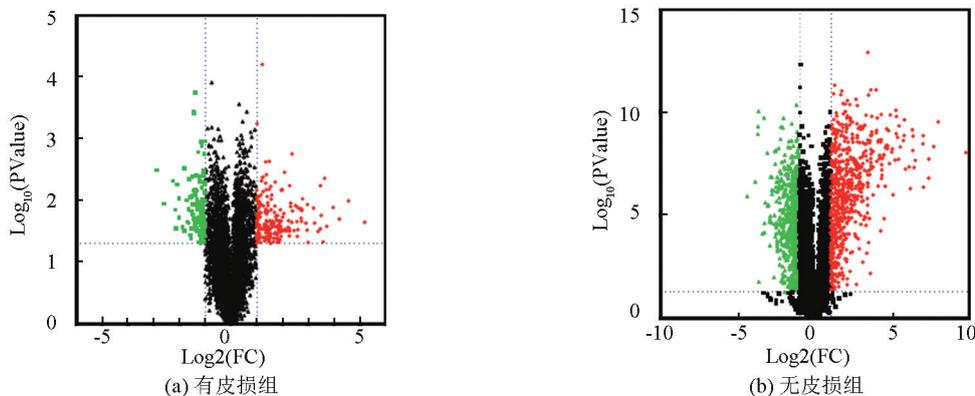


图 1 有皮损组和无皮损组的 DEGs 火山图

Fig.1 Volcano map of DEGs between skin lesion group and normal group

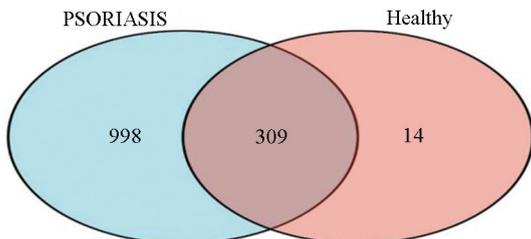


图 2 健康人组和银屑病人组的 DEGs 韦恩图

Fig.2 The venn graph of DEGs in Healthy people and patients with psoriasis

### 2.2 DEGs 的 GO 和 KEGG 分析结果

做 GO 分析及 KEGG 分析、PPI 网络构建、热点基因的筛选时用的差异基因都是总的差异基因,共 1 321 个。GO 分析和 KEGG 富集分析图中 X 轴代表以 10 为底矫正后的 P 值(通过 Benjamini-Hochberg 方法纠正错误发现率,即 FDR 值)倒数的对数,X 轴数值越大,代表越富集,Y 轴显示具体的富集结果。GO 分析得出差异基因主要在含胶原的细胞外基质、质膜外侧面、膜微区、细胞膜区、吞噬泡内。差异基因的主要功能是细胞因子及受体结合,

Toll 样受体结合,糖胺聚糖结合。主要生物学过程是:病毒防御反应,白细胞迁移,细胞因子产生的正调控,细胞趋化性。KEGG 富集分析发现,差异基因

主要可能与破骨细胞分化,病毒蛋白与细胞因子和细胞因子受体的相互作用, NF-kappa B 信号通路, TNF 信号通路等有关。KEGG/GO 分析结果见图 3。

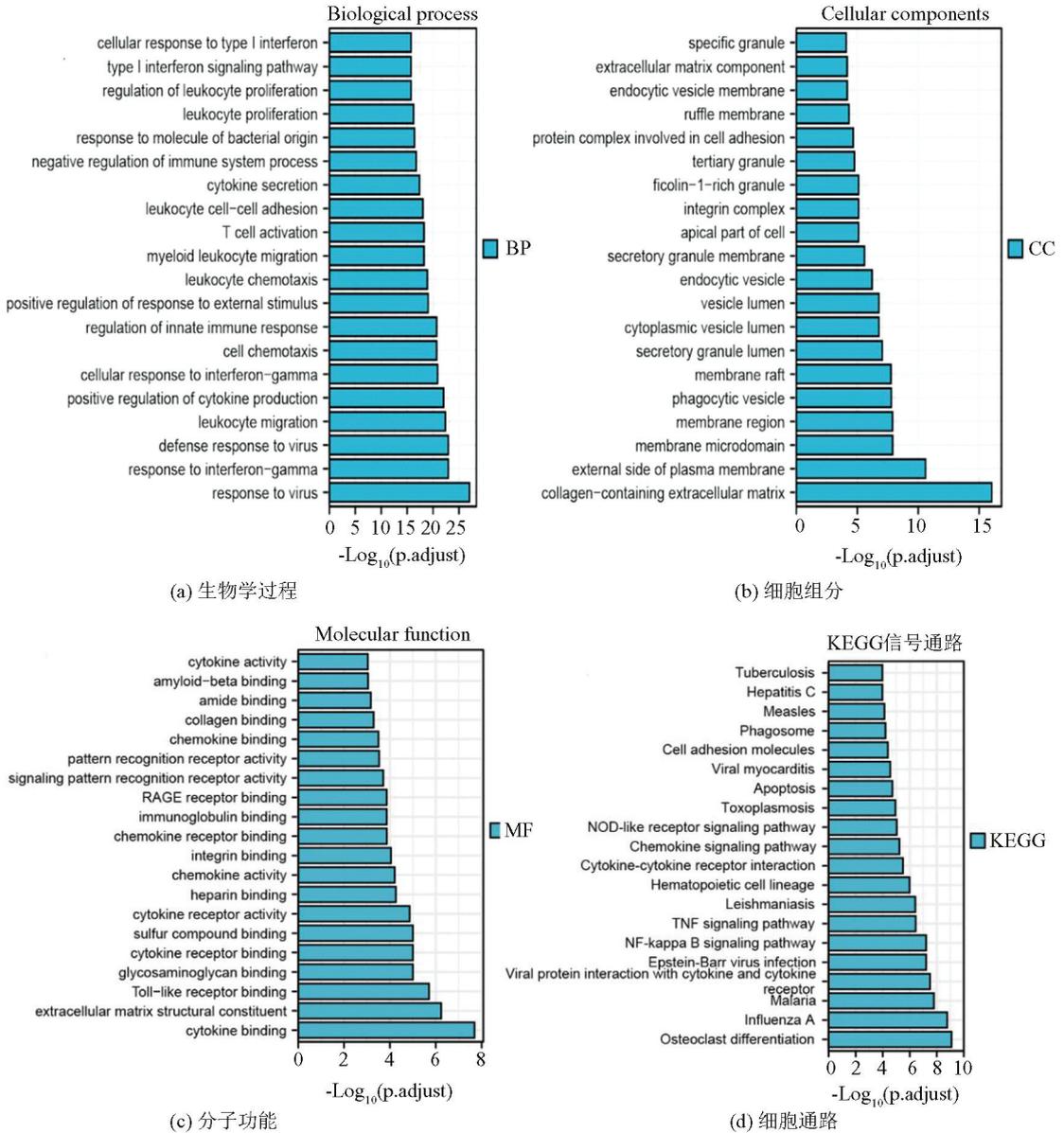


图 3 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析柱状图

Fig.3 Bar charts of KEGG pathway enrichment analysis and GO enrichment analysis

### 2.3 PPI 网络分析结果

PPI 网络共有 187 个节点、702 条边,为了方便研究,将 Degree 值小于或等于 3 的节点和连线去掉,得到 94 个节点,572 条边,见图 4 (颜色表示 Log2FC 值的排名,颜色越深,表示差异越大,填充大小表示 Degree 值的排名,尺寸越大,表示基因蛋白连接度越高)。通过 Mcode 插件寻找出了连接最为紧密的 6 个关键子网,每个子网表示子网内的基因相关程度高,见图 5。通过 CytoHubba 插件按照 Degree 为标准,最终筛选 10 个热点基因,分别为: ISG15、IFIT1、RSAD2、MX1、IFIT3、IFIT2、IRF7、

STAT2、MX2、OASL。它们的功能见表 2。

### 3 讨论

由前面的 GO 分析和 KEGG 分析得知差异基因的主要功能是细胞因子及受体结合, Toll 样受体结合,糖胺聚糖结合;主要生物学过程是:病毒防御反应,白细胞迁移,细胞因子产生的正调控,细胞趋化性;KEGG 富集分析发现,差异基因主要可能与破骨细胞分化,病毒蛋白与细胞因子和细胞因子受体的相互作用, NF-kappa B 信号通路, TNF 信号通路等有关。

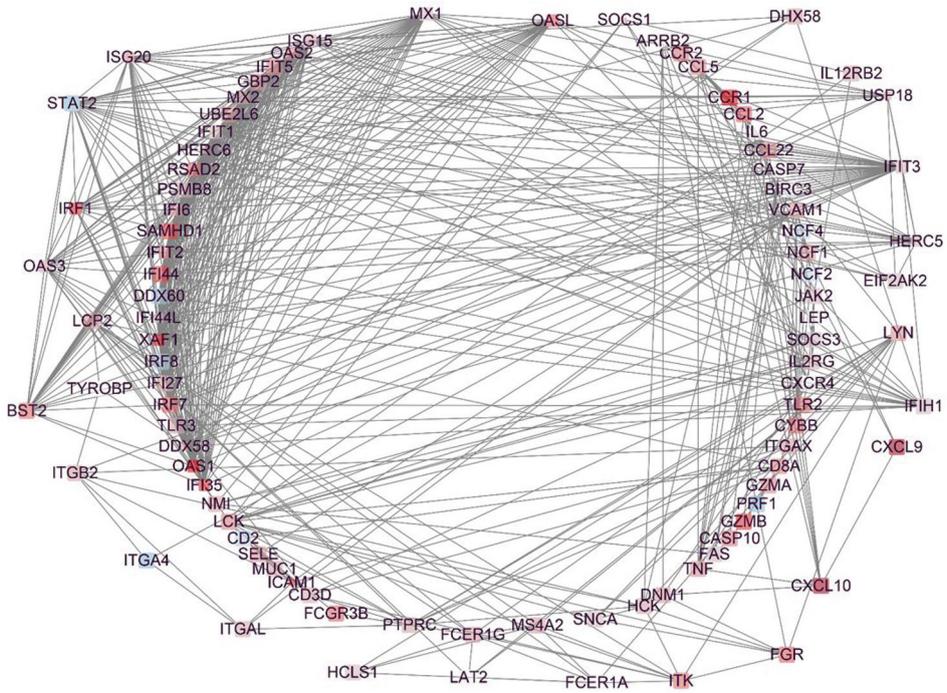


图 4 PPI 网络

Fig.4 Protein-protein interaction network

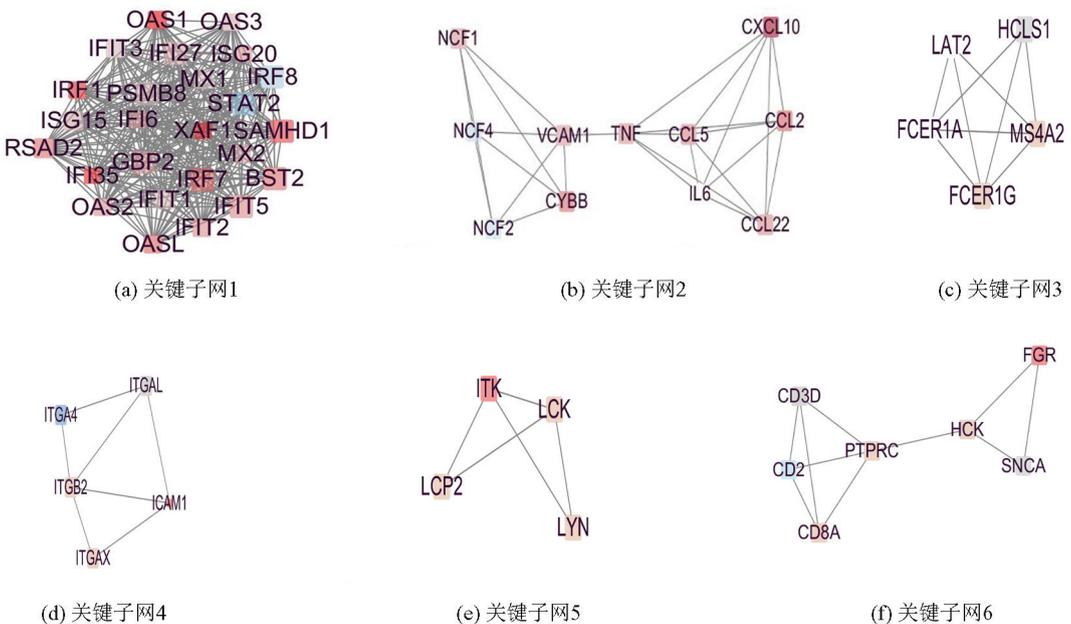


图 5 关键子网的 PPI 网络图

Fig.5 PPI network of key subnetworks

由 PPI 可得到 10 个关键基因：*ISG15*、*IFIT1*、*RSAD2*、*MX1*、*IFIT3*、*IFIT2*、*IRF7*、*STAT2*、*MX2*、*OASL*。这 10 个基因蛋白由表 2 可看出绝大部分是抗病毒蛋白。这些热点基因导致银屑病的发生可能主要通过四个途径：①促进角质形成细胞增殖：*MX2*

蛋白<sup>[17]</sup>参与调控细胞核质运输及细胞分裂周期。而银屑病的病理机制<sup>[18]</sup>与角质形成细胞的细胞周期有关，二者可能具有相关性。另外 *ISG15*<sup>[19-21]</sup>可以通过被称为“ISG 修饰”的可逆过程与蛋白质底物结合，这些蛋白质结合底物包括 *MX1*、*IFIT1*、

STAT2,结合后会促进角质细胞增殖,形成银屑病鳞屑;②促进中性粒细胞浸润:未结合底物的 ISG15 蛋白<sup>[22]</sup>可诱导自然杀伤细胞增殖,并且作为嗜中性粒细胞的趋化因子,促进局部微脓肿的产生;③促进树突细胞成熟:IFN- $\gamma$  注入后,RSAD2<sup>[23]</sup>和 IRF7 高表达会促进树突细胞成熟,RSAD2 被认为是树突细胞成熟的标志物。成熟的树突细胞<sup>[24]</sup>能有效激活初始 T 细胞,增强分泌细胞因子和抗原提呈的作用。并且成熟的树突细胞和激活的 T 细胞在 IFN- $\gamma$  的刺激下又能分泌 IFN- $\gamma$ ,形成正反馈<sup>[25]</sup>。但成熟的树突细胞在 IFN- $\gamma$  导致银屑病中发挥的作用的更精确和更系统的机制尚不清楚;④诱导炎症反应:IFN- $\gamma$  注入后,导致 IRF7 磷酸化,并移位到细胞核诱导 IFN- $\alpha$  产生。IFN- $\alpha$ <sup>[26]</sup>激活髓样树突状细胞,进而产生肿瘤坏死因子和 IL-23,随后 IL-23 联合其

他炎性细胞因子促进自身免疫性 T 细胞的活化、增殖、迁移并大量的聚集于表皮,活化的 T 细胞产生大量的细胞因子,如 IFN- $\gamma$ 、IL-17 和 IL-22。其中 IL-17<sup>[27]</sup>是中性粒细胞激活和募集导致炎症的重要介质,可强烈诱导中性粒细胞趋化因子的表达,导致大量中性粒细胞聚集于表皮,从而促进炎症反应。对于 *IFIT3*、*IFIT2*、*OASL* 这三个关键基因目前的研究较少,它们对于银屑病皮损发生的相关机制尚不清楚。但 *IFIT3*、*IFIT2* 均是 IFIT 家族的成员,可能与 *IFIT1* 发挥相似的作用。有研究显示 *OASL* 蛋白<sup>[28]</sup>的异位表达通过 cGAS(环磷酸鸟苷-腺苷合成酶)-STING(干扰素刺激蛋白)感应途径抑制 IFN 诱导。*IFIT3*、*IFIT2*、*OASL* 这三个关键基因是否能作为银屑病致病途径中关键的靶点基因还需要实验研究和验证,本文通过生信推导的结果仅做理论参考。

表 2 10 个枢纽基因的名称及其功能  
Table 2 Name and function of 10 pivotal genes

排序	基因符号	名称	功能
1	<i>ISG15</i>	ISG15 泛素样修饰物	中性粒细胞趋化,抗病毒活性
2	<i>IFIT1</i>	干扰素诱导多肽重复序列蛋白 1 干扰素诱导基因 S-腺苷甲硫	调节免疫反应,抑制病毒复制
3	<i>RSAD2</i>	氨基酸区域蛋白 2	参与树突细胞成熟和抑制病毒复制
4	<i>MX1</i>	MX 动力蛋白样 GTP 酶 1	拮抗病毒的复制
5	<i>IFIT3</i>	干扰素诱导多肽重复序列蛋白 3	调节免疫反应,抑制病毒复制
6	<i>IFIT2</i>	干扰素诱导多肽重复序列蛋白 2	调节免疫反应,抑制病毒复制
7	<i>IRF7</i>	干扰素调节因子 7	参与树突细胞成熟和磷酸化诱导炎症反应
8	<i>STAT2</i>	信号转导及转录活化因子 2	抗病毒和抗肿瘤
9	<i>MX2</i>	MX 动力蛋白样 GTP 酶 2	调控细胞核质运输及细胞分裂周期和抗病毒
10	<i>OASL</i>	寡腺苷酸合成酶样蛋白	降解病毒,抑制病毒复制

## 4 结 论

1) IFN- $\gamma$  诱导银屑病的 10 个关键差异基因是 *ISG15*、*IFIT1*、*RSAD2*、*MX1*、*IFIT3*、*IFIT2*、*IRF7*、*STAT2*、*MX2*、*OASL*,国内外已有研究对 *IFIT3*、*IFIT2*、*OASL* 等 3 个基因与银屑病的关系关注较少,这 3 个基因可能成为导致银屑病的重要基因,但尚需实验验证;

2) IFN- $\gamma$  诱导银屑病的作用机制可能是通过关键差异基因的表达,促进角质形成细胞增殖、树突状细胞成熟和中性粒细胞浸润,导致局部炎症反应,从而导致银屑病,但这个推论仅是通过生信分析推导的,因此还需要进一步的实验验证;

3) 目前银屑病靶向药物研究<sup>[29]</sup>是热点,本文可为治疗银屑病的靶向药物研究提供一定的理论依据。另外,在国内外银屑病动物模型<sup>[30]</sup>用咪喹莫特

诱导的较多,但很少用 IFN- $\gamma$  诱导银屑病制作动物模型,可能在将来通过更多的实验研究验证后可应用于诱导银屑病动物模型。

## 参考文献(References)

- [1]张翰林,舒畅,晋红中.生物制剂治疗银屑病的研究进展[J].中国科学:生命科学,2021,51(8):1050-1059.DOI:10.1360/SSV-2021-0124.  
ZHANG Hanlin, SHU Chang, JIN Hongzhong. Research progress of biologics in treating psoriasis[J]. Scientia Sinica (Vita), 2021, 51(08): 1050-1059. DOI: 10.1360/SSV-2021-0124.
- [2]ADRIANA R,KNUT S.Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(6):1475. DOI:10.3390/ijms20061475.
- [3]CHRISTOPHER E G, JONATHAN N B. Pathogenesis and clinical features of psoriasis[J]. Lancet, 2007, 370(9583):

- 263-271. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
- [4] DE A C C, REICHE E M V, SIMAO A N C. Cytokines in psoriasis[J]. *Advances in Clinical Chemistry*, 2021, 100: 171-204. DOI: 10.1016/BS.ACC.2020.04.004.
- [5] 柴毅, 谭峰, 樊巧玲. 用生物信息学分析预测绝经后骨质疏松症核心基因与互作 miRNA 的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(10): 1267-1272. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108. 2018. 10. 002.
- CHAI Yi, TAN Feng, FAN Qiaoling. Prediction of key coding genes and miRNAs associated with postmenopausal osteoporosis using a bioinformatics approach[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2018, 24(10): 1267-1272. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108. 2018. 10. 002.
- [6] 王子璐, 刘立民, 孙晓. 有氧运动对人骨骼肌基因表达的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(6): 556-560. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.06.017.
- WANG Zilu, LIU Limin, SUN Xiao. Effect of aerobic exercise on gene expression in human skeletal muscle[J]. *Journal of China Medical University*, 2020, 49(6): 556-560. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.06.017.
- [7] 丁潇楠, 王晓晨, 龙玲玲, 等. 尿液外泌体蛋白质组学在糖尿病肾病无创性诊断中价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(2): 155-160. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.02.011.
- DING Xiaonan, WANG Xiaochen, LONG Lingling, et al. Proteomics of urinary exosomes in noninvasive diagnosis of diabetic nephropathy[J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2022, 36(2): 155-160. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.02.011.
- [8] 刘慧, 陆嘉骏, 樊璐, 等. 基于网络药理学和生物信息学的辛伐他汀分子生物学机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(14): 1510-1513. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.14.026.
- LIU Hui, LU Jiajun, FAN Lu, et al. Molecular biological mechanism of simvastatin based on network pharmacology and bioinformatics[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 35(14): 1510-1513. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.14.026.
- [9] WANG Mei, FU Xiangjun, WANG Wei, et al. Comprehensive bioinformatics analysis confirms RBMS3 as the central candidate biological target for ovarian cancer[J]. *Medical Engineering & Physics*, 2022, 110: 103883. DOI: 10.1016/J.MEDENPHY.2022.103883.
- [10] YANG Yongsan, QIAN Fengcui, LI Xuecang, et al. GREAP: A comprehensive enrichment analysis software for human genomic regions[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(5): bbac329. DOI: 10.1093/BIB/BBAC329.
- [11] HUANG Zhengrui, CHEN Ruiping, ZHOU Yixuan, et al. Identification of early onset pre-eclampsia related key genes via bioinformatic analysis[J]. *Informatics in Medicine Unlocked*, 2022, 31: 100914. DOI: 10.1016/J.IMU. 2022. 100914.
- [12] 陈利婷, 岳锐, 王喜悦, 等. 基因表达差异在糖尿病肾脏疾病发生和发展中的作用[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(10): 811-818. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2021.10.004.
- CHEN Liting, YUE Rui, WANG Xiyue, et al. Role of differential gene expression in the occurrence and development of diabetic nephropathy[J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2021, 21(10): 811-818. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2021.10.004.
- [13] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: Protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): D607-D613. DOI: 10.1093/nar/gky1131.
- [14] MOUSAVIAN Z, KHODABANDEH M, SHARIFIZARCHI A, et al. StrongestPath: A cytoscape application for protein-protein interaction analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, 22(1): 352. DOI: 10.1186/S12859-021-04230-4.
- [15] YANG Fan, LIAN Meng, MA Hongzhi, et al. Identification of key genes associated with papillary thyroid microcarcinoma characteristics by integrating transcriptome sequencing and weighted gene co-expression network analysis[J]. *Gene*, 2022, 811: 146086. DOI: 10.1016/j.gene.2021.146086.
- [16] MA Hua, HE Zihui, CHEN Jing, et al. Identifying of biomarkers associated with gastric cancer based on 11 topological analysis methods of CytoHubba[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 1331. DOI: 10.1038/S41598-020-79235-9.
- [17] MENG Xiangwen, CHENG Zhiluo, LU Zhiyuan, et al. MX2: Identification and systematic mechanistic analysis of a novel immune-related biomarker for systemic lupus erythematosus[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 978851. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.978851.
- [18] 刘萌, 段琪琪, 王敏, 等. 基于生物信息学分析探究银屑病关键基因和通路[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(11): 1232-1238. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201903031.
- LIU Meng, DUAN Qiqi, WANG Min, et al. Identification of key gene and pathways in psoriasis based on bioinformatics analysis[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2019, 33(11): 1232-1238. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201903031.
- [19] ZHU Chongbo, LI Jingrui, TIAN Chaonan, et al. Proteomic Analysis of ISGylation in immortalized porcine alveolar macrophage cell lines induced by type I interferon[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(2): 164. DOI: 10.3390/VACCINES9020164.
- [20] KWAN T C, MICHEAL G. Snapshot: Interferon signaling[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1808-1801.e1. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.008.

- [21] LY T H N, SANG-HYUN A, UY T N, et al. Dang-Gui-Liu-Huang Tang a traditional herbal for-mula, ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice by inhibiting IL-22 production [J]. *Phytomedicine*, 2018, 47: 48-51. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.04.051.
- [22] PERNG Y C, LENSCHOW D J. ISG15 in antiviral immunity and beyond [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(7): 423-439. DOI: 10.1038/s41579-018-0020-5.
- [23] JANG J S, LEE J H, JUNG N C, et al. Rsad2 is necessary for mouse dendritic cell maturation v-ia the IRF7-mediated signaling pathway [J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(8): 1-11. DOI: 10.1038/s41419-018-0889-y.
- [24] WEIER A K, HOMRICH M, EBBINGHAUS S, et al. Multiple centrosomes enhance migration a-nd immune cell effector functions of mature dendritic cells [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2022, 221(12): e202107134. DOI: 10.1083/JCB.202107134.
- [25] 杨生海, 殷宏, 刘永生, 等. 干扰素- $\gamma$  研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2010, (8): 29-34. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2010.08.042.
- YANG Shenghai, YIN Hong, LIU Yongsheng, et al. Advances in research of interferon-gamma [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2010, (8): 29-34. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2010.08.042.
- [26] 顾汉江, 曾维惠, 夏育民. 干扰素参与银屑病发病机制的研究进展 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(11): 1315-1318. DOI: 10.13735/j. ejdv.1001-7089.201901092.
- GU Hanjiang, ZENG Weihui, XIA Yumin. Advances in the interferon-mediated psoriatic inflammation [J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2019, 33(11): 1315-1318. DOI: 10.13735 /j. ejdv.1001-7089.201901092.
- [27] ANDREA C, PAOLO R, ELISABETTA V, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(1): 179. DOI: 10.3390/ijms19010179.
- [28] GHOSH A, SHAO L L, SAMPATH P, et al. Oligoadenylate-synthetase-family protein OASL inhibit activity of the DNA sensor cGAS during DNA virus infection to limit interferon production [J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 51-63. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.013.
- [29] 张伟晴, 沙日耐, 姜萱璟, 等. 银屑病免疫治疗靶点研究进展 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2021, 40(24): 3853-3862. DOI: 10.13417/j.gab.040.003853.
- ZHANG Weiqing, SHA Rinai, JIANG Xuanjing, et al. Research progress of immunotherapy target-s for Psoriasis [J]. *Genomics and Applied Biology*, 2021, 40(24): 3853-3862. DOI: 10.13417/j.gab.040.003853.
- [30] ZHUKOV A S, KHAIRUTDINOV V R, SAMTSOV A V, et al. Preclinical efficacy investigation of human neutrophil elastase inhibitor sivelestat in animal model of psoriasis [J]. *Skin Health and Disease*, 2021, 2(2): e90. DOI: 10.1002/SKI2.90.