

变应性鼻炎特异性病毒应答相关基因的生物信息学分析

曹玉洁¹, 李正琦², 周纯¹, 李华斌¹

(1. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉科, 上海 200031; 2. 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院 广州市耳鼻咽喉科学重点实验室, 广东 广州 510080)

摘要: **目的** 变应性鼻炎 (AR) 患者感染鼻病毒后病情及气道炎症加重, 但其分子机制尚未完全阐明。本研究通过生物信息学方法分析双链 RNA (dsRNA) 刺激后 AR 鼻黏膜上皮细胞中特异的基因表达特征。**方法** 基于 GEO 数据库的 GSE51392 数据集, 利用 R 语言的 Limma 函数筛选出 dsRNA 刺激后 AR 上皮细胞特异性差异表达基因 (DEGs)。通过 GO 和 KEGG 进行通路富集分析, 以确定这些基因参与的生物学过程及功能。此外, 通过 STRING 数据库构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并使用 Cytoscape 寻找 AR 特异性的 hub 基因和集簇。**结果** 共筛选出 545 个上调和 400 个下调的 AR 特异性 DEGs, 包括上调基因 PPBP/CXCL7 和下调基因 IL20、BLNK、CEBPD、LY96。通过 GO 和 KEGG 分析, 我们发现 dsRNA 刺激后 AR 与健康对照受试者 (HC) 上皮相比具有不同的功能和信号通路。此外, AR 特异性的 DEGs 构建了由 791 个节点和 603 条连线组成的 PPI 网络。并利用 MCODE 从该 PPI 网络中筛选出 PPBP/CXCL7 等 16 个 hub 基因和 5 个重要集簇。**结论** 本研究通过生物信息学对数据进行挖掘并筛选出 dsRNA 刺激后 AR 特异性病毒应答相关基因, 提示上调的 hub 基因以及下调的 IL20、BLNK、CEBPD 和 LY96 可能是鼻病毒诱发 AR 加重的重要因素。为下一步的研究提供参考。

关键词: 变应性鼻炎; 鼻黏膜上皮细胞; 生物信息学; 差异表达基因

中图分类号: R765. 21

Bioinformatics analysis of genes associated with specific viral response to allergic rhinitis

CAO Yujie¹, LI Zhengqi², ZHOU Chun¹, LI Huabin¹

(1. Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Ophthalmology and Otolaryngology Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; 2. Otolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Key Laboratory of Otolaryngology, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **Objective** Allergic rhinitis (AR) patients infected with rhinovirus exhibit aggravated state of AR and airway inflammation. However, the mechanisms of airway inflammation exacerbated by RV are still largely unknown. This paper aims to detect the specific gene expression characteristics in AR nasal epithelium responding to double-stranded RNA (dsRNA) using bioinformatics analysis. **Methods** Bioinformatic tools were used to identify the differentially expressed genes (DEGs) specific in AR nasal epithelium responding to dsRNA based on the GSE51392 dataset retrieved from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. DEGs were enriched by Gene ontology (GO) and the Kyoto encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses. In addition, protein-protein interaction (PPI) network was constructed to find the key genes and modules specific to AR. **Results** From GSE51392 dataset, 545 up-regulated and 400 down-regulated AR-specific genes in nasal epithelium responding to dsRNA were identified, including up-regulated PPBP/CXCL7 and down-regulated IL20, BLNK, CEBPD, LY96. After GO and KEGG analyses, different functions and signaling pathways in nasal epithelium of AR compared to HC were revealed. In addition, the PPI network of DEGs was constructed, which was composed of 791 nodes and 603 edges. Sixteen genes with high degrees, including PPBP/CXCL7, were identified as hub genes, and 5 important modules were selected from PPI network using MCODE. **Conclusion** Our data

基金项目: 国家自然科学基金杰出青年基金 (81725004)。
第一作者简介: 曹玉洁, 女, 在读博士研究生; 李正琦, 男, 在读博士研究生。曹玉洁与李正琦对本文有同等贡献, 为并列第一作者。
通信作者: 李华斌, Email: allergyli@163. com

indicate that up-regulated PPBP/CXCL7 and down-regulated *IL20*, *BLNK*, *CEBPD*, *LY96* may be important contributors to RV induced AR exacerbation, which may help to understand the underlying mechanisms linking RV infection to AR exacerbation.

Keywords: Allergic rhinitis; Nasal epithelium; Bioinformatics; Differentially expressed genes

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种 IgE 介导的鼻黏膜炎症,其症状包括喷嚏、鼻痒、鼻塞和清涕,影响全球 20% ~ 40% 的人群^[1]。AR 严重影响患者的生活质量、工作效率及学习能力,并给社会带来巨大的经济负担^[2-4]。病毒感染是呼吸道感染最常见的原因之一,其中以鼻病毒最为典型^[5]。气道上皮细胞作为病毒感染和复制的宿主细胞利用模式识别受体识别病毒的病原体相关分子模式,并启动下游免疫应答。模式识别受体包括 toll 样受体(toll-like receptors, TLR)3,它可以识别病毒双链 RNA(dsRNA)及其合成类似物 poly(I:C),以诱导细胞因子、趋化因子和 I 型干扰素的表达^[1,6-7]。鼻病毒的 dsRNA 在复制过程中产生,然后被 TLR3 识别^[8]。研究报道,病毒感染可导致 AR 的发生和加重^[9]。Greiff 等^[10]发现鼻病毒感染可激活嗜酸性粒细胞和中性粒细胞以加重呼吸道炎症。在社区获得性感冒的急性期,AR 患者的嗜酸性粒细胞水平升高^[11]。Skoner 等^[12]也发现在鼻病毒-39 刺激后,AR 患者的白细胞、辅助 T 淋巴细胞、抑制型 T 淋巴细胞以及自然杀伤细胞的数量和功能与非 AR 患者相比均发生变化,这可能来源于先前存在的气道过敏炎症。此外,在病毒性感冒期间,AR 患者的 CT 评分显著高于非 AR 患者,鼻气流和黏液纤毛清除率则较低^[13-14]。综上所述,鼻病毒感染的 AR 患者病情与气道炎症更为严重。然而,鼻病毒加重气道炎症的机制仍不清楚。为进一步了解鼻病毒感染导致 AR 加重的分子机制,本研究通过生物信息学方法筛选出 dsRNA 刺激后 AR 鼻黏膜上皮细胞特异性差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。然后通过 GO 和 KEGG 进行通路富集分析,以确定这些基因参与的生物学过程及功能。此外,通过 STRING 数据库构建蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,寻找 AR 特异性的关键基因和集簇。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中下载基于 GPL13158 平台的 GSE51392 数据集。共选取 11 例受试者进行进一步分析,包括 5 例 AR 患者和 6 例健康对照受试者(healthy control, HC)。分离培养受试者鼻黏膜上皮细胞, poly(I:C)刺激 24 h 后提取 RNA 并使用微阵列(affymetrix U133 + PM genechip array)进行分析^[15]。

1.2 原始数据预处理及 DEGs 筛选

使用 R 语言的 affy 包,采用 robust multi-array average(RMA)算法对原始数据进行背景校正和标准化^[16-17]。根据注释信息将探针 ID 映射到基因符号,如果多个探针对应于同一基因符号,则对这些探针的表达值取平均值。本研究将数据分为 3 组进行比较,分别是 AR 患者来源上皮细胞受 dsRNA 刺激前后的差异比较,HC 来源上皮细胞受 dsRNA 刺激前后的差异比较,以及未刺激状态下 HC 与 AR 患者来源上皮细胞之间的差异比较。使用 limma 包和经验贝叶斯方法筛选 DEGs^[15, 17-18]。采用 false discovery rate(FDR)对 P 值进行校正。筛选标准为校正后 $P < 0.05$ 。根据校正后 P 值和倍数变化(fold change, FC)的对数值绘制火山图。利用 UNIPROT 数据库(<https://www.uniprot.org/>)获取基因的详细注释和功能^[19]。

1.3 GO 和 KEGG 通路富集分析

为了确定筛选出的 DEGs 参与的生物学过程及功能。本研究通过 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。DEGs 的 GO 功能富集包括生物过程、细胞成分和分子功能 3 个层次。筛选标准为 $P < 0.05$ 。

1.4 PPI 网络构建和重要集簇选择

使用 STRING 在线分析工具(search tool for retrieval of interactions genes, <http://www.string-db.org/>)以联合评分 ≥ 0.700 为临界值构建 PPI 网络。将 PPI 网络结果重新加载到 cytoscape 软件(version 3.7.2)中进一步分析。在网络中,每个节点代表一个基因,连线代表节点之间的连接。Degree 表示基因节点之间的连接或相互作用。Degree 较高的节点被认为具有重要生物学功能的 hub 基因。使用 cytoscape 的分子复合物检测插件(molecular complex detection, MCODE)从 PPI 中提取重要基因集簇。筛

选标准为:“degree cutoff = 2”,“node score cutoff = 0.2”,“k-core = 2”,“max. depth = 100”。此外,在 cytoscape 中使用 Glue GO 插件对各集簇的基因进行 GO 富集分析。

2 结果

2.1 dsRNA 刺激后的 AR 特异性 DEGs

通过筛选发现,HC 来源上皮细胞经 dsRNA 刺激后共 9 550 个 DEGs,其中 4 214 个上调 DEGs,5 336 个下调 DEGs。与基线水平相比,AR 来源上皮细胞经 dsRNA 刺激后共检测到 8 578 个 DEGs,其中 3 605 个上调,4 973 个下调。而在 dsRNA 刺激前,未发现 HC 与 AR 的 DEGs。为了进一步探究 AR 上皮细胞对 dsRNA 的特异性应答反应,我们通过韦恩图对 3 组 DEGs 进行分析。共筛选出 545 个上调和 400 个下调的 AR 特异性 DEGs。表 1 展示了根据差异倍数排列的前 10 个上调或下调的 AR 特异性 DEGs。包括上调的血小板碱性蛋白(platelet basic protein,PPBP),又称 C-X-C motif 趋化因子 7(CX-CL7)以及下调的白细胞介素 20(interleukin-20,IL-20)、B 细胞连接蛋白(B-cell linker protein,BLNK)、CCAAT/增强剂结合蛋白 delta(CCAAT/enhancer-

binding protein delta,CEBPD)和淋巴细胞抗原 96(lymphocyte antigen 96,LY96)。见图 1、2。

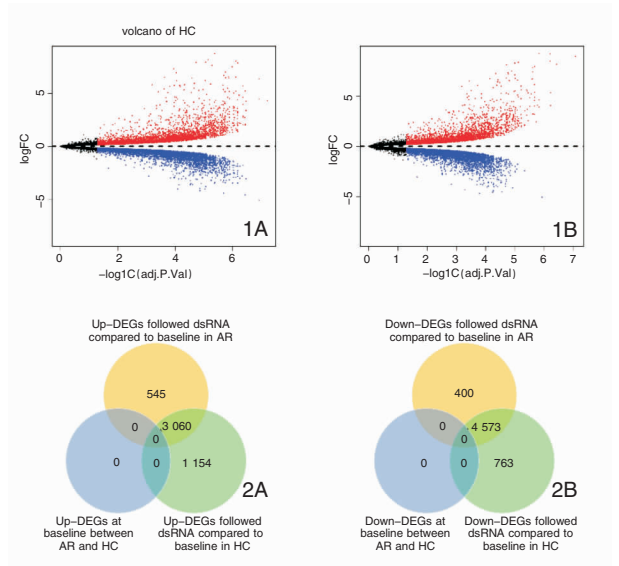


图 1 两组上皮细胞分别受 dsRNA 刺激前后的 DEGs 火山图 1A:HC; 1B:AR 红点和蓝点分别表示上调和下调的 DEGs,黑点表示基因没有显著差异 图 2 两组上皮细胞分别受 dsRNA 刺激前后以及基线水平 HC 和 AR 的 DEGs 的维恩图 2A:上调基因; 2B:下调基因

表 1 dsRNA 刺激后差异变化前 10 位的 AR 特异性上调或下调的基因

基因类型	基因符号	logFC	P	蛋白注释
上调基因	LOC100289049	1.184 175 6	0.002 117 7	Not found
	MAFB	1.147 581 8	0.032 243 6	Transcription factor MafB
	HIST1H2AE	1.134 386 4	0.000 761 2	Histone H2A type 1-B/E
	C17orf96	1.048 173 9	0.018 403 1	Elongin BC and Polycomb repressive complex 2-associated protein
	MGC39372	1.019 801 1	0.046 414 5	MGC39372 protein
	ELAVL2	1.006 932 8	0.012 295	ELAV-like protein 2
	CLDN17	0.919 807 5	0.022 234 5	Claudin-17
	SPRY2	0.909 401 1	0.004 853 4	Protein sprouty homolog 2
	ID1	0.901 111 7	0.022 034 3	DNA-binding protein inhibitor ID-1
	PPBP	0.884 955 6	0.042 168 9	Platelet basic protein
下调基因	IL-20	-1.329 593 3	0.000 630 9	Interleukin-20
	NCRNA00201	-1.257 972 9	0.005 461 7	Not found
	BLNK	-1.125 444 1	0.026 336 3	B-cell linker protein
	TPRG1	-1.056 381 9	0.005 286	Tumor protein p63-regulated gene 1 protein
	PLEKHG1	-0.973 605 6	0.026 762 6	Pleckstrin homology domain-containing family G member 1
	LOC100128822	-0.891 215 9	0.008 489 8	Not found
	CALML5	-0.864 212 6	0.037 909 5	Calmodulin-like protein 5
	CEBPD	-0.837 653 8	0.001 154 2	CCAAT/enhancer-binding protein delta
	PTPLAD2	-0.809 020 5	0.002 696 3	Very-long-chain (3R)-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 4
	LY96	-0.797 185 9	0.012 763 5	Lymphocyte antigen 96

注:FC = 差异倍数(fold change)。

2.2 DEGs 的 GO 和 KEGG 富集分析

为了进一步明确 AR 特异性 DEGs 参与的生物学过程及功能,我们分别对上调或下调的 DEGs 进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。结果图 3、4 所示。dsRNA 刺激后,AR 特异的功能和信号通路包括增强的“cell adhesion”和“defense response”,以及受损的“positive regulation of tumor necrosis factor production”。

2.3 PPI 网络分析

接下来我们使用 STRING 构建了 AR 特异性 DEGs 的 PPI 网络。该 PPI 网络由 791 个节点和 603 条连线组成(图 5)。在 PPI 网络中,我们选择排名前 16 位的高 Degree 节点作为 hub 基因(图 6),包括 PPBP/ CXCL7,它与中性粒细胞趋化和激活有关。

通过 MCODE 从 PPI 网络中筛选出 8 组集簇,同时对各集簇进行 GO 富集分析。本研究选择综合分数高于 5 分的集簇进行进一步分析。共筛选 5 组集簇分别代表不同的生物途径。集簇 1(MCODE score = 11.846)包括 14 个 DEGs 富集于 nuclear-transcribed mRNA catabolic process, nonsense-mediated decay 通路。集簇 2(MCODE score = 8.6)包括 11 个 DEGs 但未发现富集的 GO 通路。集簇 3(MCODE score = 8)包括 8 个 DEG 富集于 synaptic vesicle recycling 通路。集簇 4(MCODE score = 6.615)包括 14 个 DEGs 富集于 adenylyate cyclase-inhibiting G protein-coupled receptor signaling pathway 通路。集簇 5(MCODE score = 6)包括 6 个 DEGs 但未发现富集的 GO 通路。

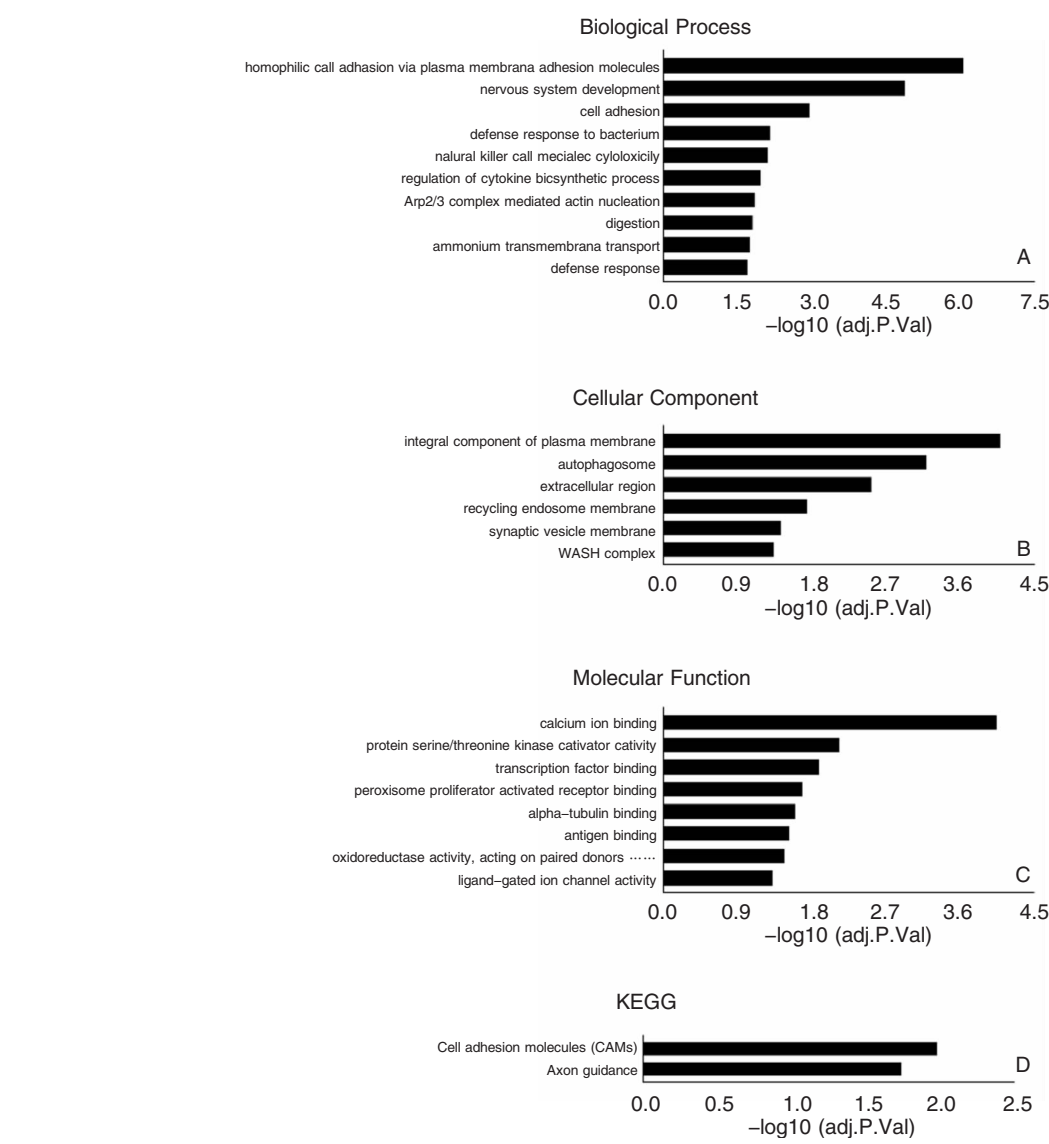


图 3 AR 特异性上调基因的 GO 和 KEGG 通路分析 A:生物学过程;B:细胞成分;C:分子功能;D:KEGG 通路

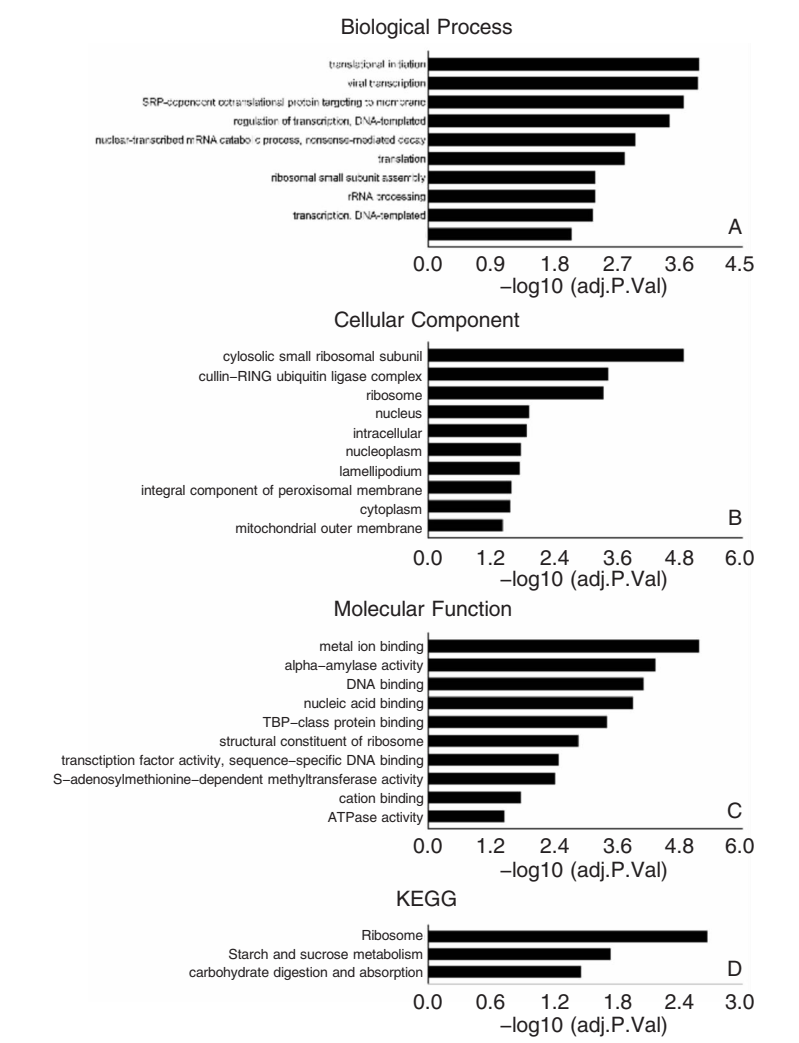


图 4 AR 特异性下调基因的 GO 和 KEGG 通路分析 A:生物学过程;B:细胞成分;C:分子功能;D:KEGG 通路

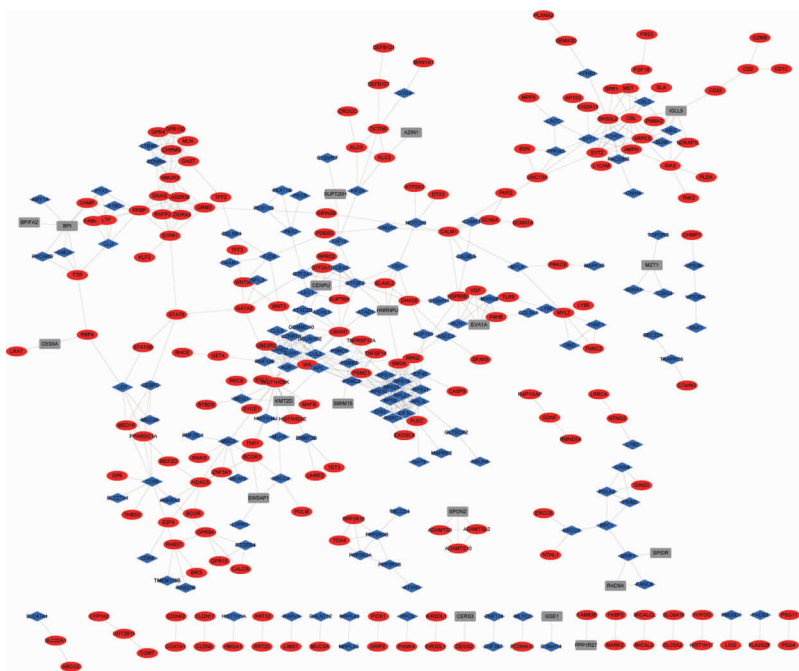


图 5 蛋白质相互作用网络结果,红色代表上调 *DEGs*,蓝色代表下调 *DEGs*

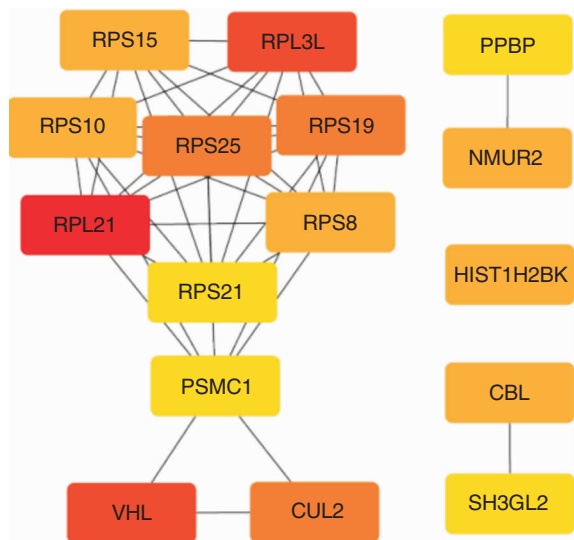


图6 从PPI网络筛选出16个hub基因。Degree用从黄(低)到红(高)的渐变颜色表示

3 讨论

鼻黏膜上皮是呼吸道感染和复制的主要部位。病毒感染导致的气道炎症加重可能是由病毒的直接损伤和宿主清除病毒这一免疫过程的间接损伤引起。病毒损伤呼吸道上皮后又可增加AR患者对变应原的敏感性,进一步加重炎症^[1]。Wagener等^[15]鉴定了来自同一个体的鼻黏膜和支气管上皮细胞经dsRNA刺激后的基因表达谱,并报道上、下呼吸道上皮对dsRNA感染的反应大致相同,呼吸道病毒感染影响线粒体基因表达。Wesolowska-Andersen等^[20]通过转录组学分析发现高病毒携带者的气道免疫细胞浸润增加、纤毛基因下调和2型炎症受抑。用鼻病毒感染气-液平面分化培养的下呼吸道上皮细胞后进行RNA-seq分析,也发现一系列哮喘特异性病毒感染相关基因,包括与炎症通路、上皮结构重塑以及纤毛组装和功能相关的基因^[21]。本研究比较了dsRNA刺激前后AR与HC上皮的DEGs,聚焦于dsRNA刺激后AR的特异性DEGs,包括上调基因PPBP/CXCL7以及下调基因IL-20、BLNK、CEBPD、LY96。此外,我们分析了dsRNA刺激后AR特异性DEGs相关的功能和信号通路。最后,我们从PPI网络中筛选出hub基因PPBP/CXCL7。以上结果可能有助于阐明RV感染导致AR炎症加重的分子机制。

首先,我们发现dsRNA刺激后PPBP/CXCL7在AR中特异性上调,并作为PPI网络中的hub基因。CXCL7可形成生物活性链,包括结缔组织激活肽III(connective tissue-activating peptide III, CTAP-III)和

中性粒细胞激活肽2(neutrophil-activating peptide 2, nap2)。据报道,CXCL7可促进中性粒细胞粘附并穿越血管内皮,且有重要的抗菌作用^[22-23]。在稳定型严重/非常严重慢性阻塞性肺病患者的支气管黏膜中CXCL7的mRNA水平、CXCL7⁺细胞数量和中性粒细胞数量均增加,这表明CXCL7可能是重度慢性阻塞性肺病患者支气管黏膜中性粒细胞增多的原因^[24]。目前的研究表明CXCL7与中性粒细胞趋化和激活有关。然而,CXCL7在AR特异性病毒应答中的作用尚不清楚,需未来进一步研究。

另一方面,我们发现dsRNA刺激后AR上皮细胞中IL-20、BLNK、CEBPD和LY96特异性下调。IL-20属于IL-10家族,在免疫应答、炎症调节、造血、表皮细胞和角化细胞分化等方面发挥重要作用。IL-20通过Janus激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)途径主要激活STAT3。IL-20可促进多种抗菌肽的产生,增强上皮细胞的屏障功能,并促进白细胞的募集和激活^[25]。有研究报道IL-20信号减少会导致炎症和变应原应答增强。Myles等^[26]报道IL-20RB信号可抑制皮肤炎症反应,导致IL-1 β 和IL-17A的产生减少。Wahl等^[27]报道体外刺激IL-20RB^{-/-}缺陷的CD8和CD4 T细胞可导致IFN- γ 和IL-2分泌显著升高,IL-20RB^{-/-}CD4 T细胞中IL-10分泌减少。他们发现IL-20RB^{-/-}小鼠的一级和二级CD8 T细胞对变应原的反应比IL-20RB^{+/+}小鼠高2~3倍。因此,IL-20可能直接作用于CD8和CD4 T细胞,减弱变应原反应特异性CD8 T细胞的发育。本研究发现在dsRNA刺激后,IL-20在AR上皮细胞中特异性下调;同时,IL-20RB在HC和AR上皮中均下调。然而在无dsRNA刺激时,HC和AR上皮中IL-20、IL-20RA和IL-20RB无差异。我们推测AR中特异性下调的IL-20可能增强变应原应答反应。

BLNK是B细胞抗原受体信号通路的重要组成部分,是B细胞发育所必需的因子。BLNK也在调节B细胞祖细胞向B细胞前体细胞的转化过程中发挥着关键作用^[28]。具有CD1d^{hi}CD5⁺表型并产生IL-10的调节性B细胞称为B10细胞。虽然在BLNK^{-/-}小鼠中存在B10细胞,但其IL10的产生能力在体内和体外都受到了损害。BLNK^{-/-}小鼠也表现出剧烈的接触超敏反应^[29]。BLNK还通过介导Jnk/p38的激活促进IgE⁺B细胞的凋亡。因此,BLNK-Jnk/p38通路缺陷可导致IgE⁺记忆B细胞和长寿浆细胞的形成,持续表达IgE从而导致变应性疾病

病^[30]。基于现有的研究证据,我们推测 *BLNK* 在 AR 中特异性的下调可能导致 IL-10 表达减少和 IgE 的异常产生,从而促进变应性炎症。

CEBPD 作为转录因子参与细胞分化、代谢和免疫应答等多种生物学过程。*LY96* 可增强 *TLR2* 介导的细菌应答,并增强 *TLR4* 介导的对细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的应答^[31-33]。这些基因的下调可能改变效应细胞的功能,并介导下游细胞因子变化以参与 AR 特异性病毒应答。但其机制尚需进一步研究验证。

基于功能富集分析的方法,我们研究了 dsRNA 刺激后 AR 特异的功能和信号通路。其中包括增强的“cell adhesion”和“defense response”,以及受损的“positive regulation of tumor necrosis factor production”。前者可增加炎症细胞浸润,增强先天免疫功能。而对于后者我们的研究发现,在 dsRNA 刺激后,TNF 在 AR 和 HC 组均上调,而 HC 组 (logFC: 3.037526833) 较 AR 组 (logFC: 2.674476928) 有更高的表达趋势。提示 AR 上皮在病毒应答时 TNF 的产生能力下降。有报道在病毒性鼻炎中 TNF- α 的浓度显著高于 AR^[34]。然而 TNF 是否与 AR 的病毒应答有关,以及其详细机制需进一步研究。

在本研究中,我们在基线水平未发现 HC 和 AR 之间的 *DEGs*。该实验中体外培养的鼻黏膜上皮细胞平均需要 24 d 的时间生长到 80% 的融合状态以接受刺激。因此在离开炎症微环境后,AR 表达谱趋于收敛。然而,后续的 dsRNA 刺激放大了 AR 的特征基因表达模式。

综上所述,本研究通过比较 dsRNA 刺激前后 AR 与 HC 上皮中 *DEGs* 的差异,确定了 AR 特异性病毒应答相关的转录组特征,并提示上调的 *hub* 基因 *CXCL7* 以及下调的 *IL-20*、*BLNK*、*CEBPD* 和 *LY96* 可能是鼻病毒诱发 AR 加重的重要因素。这些结果有助于提示鼻病毒感染导致 AR 加重的潜在机制,并为下一步的研究提供参考。

参考文献:

- [1] Tantilipikorn P. The relationship between allergic rhinitis and viral infections[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 22 (3): 249 – 252.
- [2] Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs[J]. Allergy Asthma Proc, 2010, 31 (5): 375 – 380.
- [3] Meltzer EO. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life, comorbidities, and control[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36 (2): 235 – 248.
- [4] 顾瑜蓉,李华斌. 变应性鼻炎的发病机制与精准治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25 (6): 578 – 584.
- [5] Essaidi-Laziosi M, Brito F, Benaoudia S, et al. Propagation of respiratory viruses in human airway epithelia reveals persistent virus-specific signatures[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 (6): 2074 – 2084.
- [6] Kolli D, Velayutham TS, Casola A. Host-viral interactions: role of pattern recognition receptors (PRRs) in human pneumovirus infections[J]. Pathogens, 2013, 2 (2): 232 – 263.
- [7] Matsumoto M, Seya T. TLR3: interferon induction by double-stranded RNA including poly (I:C) [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60 (7): 805 – 812.
- [8] Wang Q, Nagarkar DR, Bowman ER, et al. Role of double-stranded RNA pattern recognition receptors in rhinovirus-induced airway epithelial cell responses[J]. J Immunol, 2009, 183 (11): 6989 – 6997.
- [9] Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology[J]. Allergy, 2006, 61 (6): 656 – 664.
- [10] Greiff L, Venge P, Andersson M, et al. Effects of rhinovirus-induced common colds on granulocyte activity in allergic rhinitis[J]. J Infect, 2002, 45 (4): 227 – 232.
- [11] Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 137 (2): 366 – 372.
- [12] Skoner DP, Whiteside TL, Wilson JW, et al. Effect of rhinovirus 39 infection on cellular immune parameters in allergic and nonallergic subjects[J]. J Allergy Clin Immunol, 1993, 92 (5): 732 – 743.
- [13] Alho OP. Nasal airflow, mucociliary clearance, and sinus functioning during viral colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis[J]. Am J Rhinol, 2004, 18 (6): 349 – 355.
- [14] Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects[J]. Allergy, 2003, 58 (8): 767 – 771.
- [15] Wagener AH, Zwinderman AH, Luiten S, et al. dsRNA-induced changes in gene expression profiles of primary nasal and bronchial epithelial cells from patients with asthma, rhinitis and controls[J]. Respir Res, 2014, 15 (1): 9.
- [16] Gautier L, Cope L, Bolstad BM, et al. affy-analysis of Affymetrix GeneChip data at the probe level[J]. Bioinformatics, 2004, 20 (3): 307 – 315.
- [17] Yao Y, Xie S, Wang F. Identification of key genes and pathways in chronic rhinosinusitis with nasal polyps using bioinformatics analysis[J]. Am J Otolaryngol, 2019, 40 (2): 191 – 196.
- [18] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43 (7): e47.
- [19] UniProt: a worldwide hub of protein knowledge[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47 (D1): D506 – D515.
- [20] Wesolowska-Andersen A, Everman JL, Davidson R, et al. Dual RNA-seq reveals viral infections in asthmatic children without re-

- spiratory illness which are associated with changes in the airway transcriptome[J]. *Genome Biol*,2017,18(1):12.
- [21] Bai J, Smock SL, Jackson GJ, et al. Phenotypic responses of differentiated asthmatic human airway epithelial cultures to rhinovirus [J]. *PLoS One*,2015,10(2):e118286.
- [22] Schenk BI, Petersen F, Flad HD, et al. Platelet-derived chemokines CXC chemokine ligand (CXCL)7, connective tissue-activating peptide III, and CXCL4 differentially affect and cross-regulate neutrophil adhesion and transendothelial migration [J]. *J Immunol*,2002,169(5):2602–2610.
- [23] Gonzalez-Cortes C, Diez-Tascón C, Guerra-Laso JM, et al. Non-chemotactic influence of CXCL7 on human phagocytes. Modulation of antimicrobial activity against *L. pneumophila* [J]. *Immunobiology*,2012,217(4):394–401.
- [24] Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I, et al. Association of increased CCL5 and CXCL7 chemokine expression with neutrophil activation in severe stable COPD [J]. *Thorax*,2009,64(11):968–975.
- [25] Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines—from host defence to tissue homeostasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014,14(12):783–795.
- [26] Myles IA, Fontecilla NM, Valdez PA, et al. Signaling via the IL-20 receptor inhibits cutaneous production of IL-1 β and IL-17A to promote infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Nat Immunol*,2013,14(8):804–811.
- [27] Wahl C, Müller W, Leithäuser F, et al. IL-20 receptor 2 signaling down-regulates antigen-specific T cell responses [J]. *J Immunol*, 2009,182(2):802–810.
- [28] Minegishi Y, Rohrer J, Coustan-Smith E, et al. An essential role for BLNK in human B cell development [J]. *Science*,1999,286(5446):1954–1957.
- [29] Jin G, Hamaguchi Y, Matsushita T, et al. B-cell linker protein expression contributes to controlling allergic and autoimmune diseases by mediating IL-10 production in regulatory B cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*,2013,131(6):1674–1682.
- [30] Haniuda K, Fukao S, Kodama T, et al. Autonomous membrane IgE signaling prevents IgE-memory formation [J]. *Nat Immunol*, 2016,17(9):1109–1117.
- [31] Dziarski R, Wang Q, Miyake K, et al. MD-2 enables Toll-like receptor 2 (TLR2)-mediated responses to lipopolysaccharide and enhances TLR2-mediated responses to Gram-positive and Gram-negative bacteria and their cell wall components [J]. *J Immunol*,2001,166(3):1938–1944.
- [32] Visintin A, Mazzoni A, Spitzer JA, et al. Secreted MD-2 is a large polymeric protein that efficiently confers lipopolysaccharide sensitivity to Toll-like receptor 4 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2001,98(21):12156–12161.
- [33] Shimazu R, Akashi S, Ogata H, et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4 [J]. *J Exp Med*,1999,189(11):1777–1782.
- [34] Klemens C, Rasp G, Jund F, et al. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis [J]. *Allergy Asthma Proc*,2007,28(4):434–441.

(收稿日期:2021-12-01)

本文引用格式:曹玉洁,李正琦,周纯,等. 变应性鼻炎特异性病毒应答相关基因的生物信息学分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2022,28(1):43–50. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007–1520. 202221476

Cite this article as: CAO Yujie, LI Zhengqi, ZHOU Chun, et al. Bioinformatics analysis of genes associated with specific viral response to allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(1):43–50. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007–1520. 202221476