DOI:10.16016/j.2097-0927.202502047

基于生信分析玫瑰痤疮毛细血管增生相关关键基因的筛选

孙 露,李 想,王金秋,张 恋,顾洪芝,陈 沁,葛 兰,翟志芳 陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院皮肤科,重庆

[摘要] **目的** 利用生物信息学方法分析玫瑰痤疮(rosacea,RA)毛细血管增生相关差异表达基因,筛选关键基因并验证其在RA中的表达水平。**方法** 从基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus,GEO)获取基因芯片数据集GSE65914,应用R语言分析得到与RA相关的差异表达基因,并与GeneCards数据库中的血管增生相关基因取交集,获得RA血管增生相关基因,进一步基于蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络分析及Cytoscape算法筛选关键基因。建立RA小鼠模型,通过RT-qPCR验证以上关键基因在RA皮损组织中的mRNA表达水平。**结果** 从GEO中分析获得947个RA相关差异表达基因,进一步获得202个RA血管增生相关基因,最终筛选出具有显著差异的三个关键基因 *CXCL8*、*IL-1B*、*STAT1*。RT-qPCR结果表明,*MIP-2*、*GCP-2*、*IL-1B*、*STAT1*在RA皮损中的mRNA表达水平显著高于正常对照($P<0.05$)。**结论** 本研究通过生物信息学方法筛选并验证了RA血管增生的关键基因 *CXCL8*、*IL-1B*和 *STAT1*,为揭示RA血管增生可能机制及研究靶向治疗方案提供了理论依据。

[关键词] 玫瑰痤疮;血管增生;生物信息学分析;差异表达基因
[中图法分类号] R318.04;R394.3;R758.733 [文献标志码] A

Screening of key genes related to angiogenesis in rosacea based on bioinformatics analysis

SUN Lu, LI Xiang, WANG Jinqiu, ZHANG Lian, GU Hongzhi, CHEN Qin, GE Lan, ZHAI Zhifang Department of Dermatology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] Objective To investigate the differential expression genes (DEGs) related to angiogenesis in rosacea (RA) by utilizing bioinformatics analysis in order to screen the key genes and verify their mRNA expression levels. Methods The gene microarray dataset GSE65914 was retrieved from the Gene Expression Omnibus (GEO) repository. Analyzed by R programming, the dataset was refined to identify DEGs related to RA, and then cross-referenced with angiogenesis-related genes from the GeneCards database to get a subset specific to RA angiogenesis. The process of identifying key genes was augmented by employing protein-protein interaction (PPI) network analysis and Cytoscape-based computational algorithms. The mRNA expression levels of the aforementioned pivotal genes were detected by real-time fluorescent quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR). Results A total of 947 RA-associated DEGs were identified from

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(2023MSXM078)
[通信作者] 葛 兰,E-mail:43793340@qq.com
翟志芳,E-mail:zhaizf1004@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
引用格式:孙露,李想,王金秋,等. 基于生信分析玫瑰痤疮毛细血管增生相关关键基因的筛选[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(07):701-707. DOI:10.16016/j.2097-0927.202502047.
Citation:SUN L, LI X, WANG J Q, *et al*. Screening of key genes related to angiogenesis in rosacea based on bioinformatics analysis[J]. J Army Med Univ, 2025,47(07):701-707. DOI:10.16016/j.2097-0927.202502047.

GEO dataset, and then 202 genes related to RA angiogenesis were further delineated. PPI network analysis and Cytoscape algorithm finally identified 3 key genes, that is, *CXCL8*, *IL-1B*, and *STAT1*. The results of RT-qPCR showed that the mRNA expression levels of *MIP-2*, *GCP-2*, *IL-1B* and *STAT1* in RA lesions were significantly higher than those in normal controls ($P<0.05$). **Conclusion** With aid of bioinformatics analysis, our study has screened and validated key genes associated with angiogenesis in RA, namely *CXCL8*, *IL-1B*, and *STAT1*, which providing a theoretical basis for elucidating the potential mechanisms underlying RA-induced angiogenesis and developing targeted therapeutic strategies.

[**Key words**] rosacea; angiogenesis; bioinformatics analysis; differentially expressed gene

Supported by the Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2023MSXM078).

Corresponding author: GE Lan, E-mail: 43793340@qq.com; ZHAI Zhifang, E-mail: zhaizf1004@16.com

玫瑰痤疮(rosacea,RA)是一种临床上反复缓解和加重的慢性炎症性皮肤病,主要影响面部皮脂及毛细血管分布丰富的区域,常有水肿、潮红、丘疹、红斑、毛细血管扩张和脓疱等临床表现[1]。已知其发病机制包括遗传易感性,免疫异常和神经血管失调[2]。在RA发病机制中,尤其是在表现严重的临床亚型中,血管生成在其疾病过程中发挥重要作用。ARONI等[3]研究发现微血管密度和总血管面积与丘疹脓疱型RA临床分型和眼部表现有显著相关性,提示血管分级与RA的临床严重程度密切相关。此外,巨噬细胞产生许多有效的血管生成细胞因子和生长因子,如VEGF、TNF-α、IL-8和βFGF等,但其相关机制并不完全清楚。本研究拟通过生物信息学分析技术[4],初步探索血管生成在RA中发挥作用的关键基因,并利用RA动物模型样本进行初步验证,为后续深入探索RA血管增生的机制并为靶向血管增生的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 获取基因数据

根据美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus,GEO)数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)下载数据集GSE65914,该数据集基于GPL570芯片分析平台,由BUHL等[5]于2015年提交,包括19名RA患者和10名健康者皮肤组织基因数据。从GeneCards数据库(https://www.genecards.org)中下载血管增生相关基因作为后续分析的待选基因。

1.2 筛选差异表达基因

运用R 4.4.1软件的"GEOquery"包从GEO数据库中下载RA相关数据集GSE65914,通过GEO2R分析得到数据集标准化箱线图;使用"limma"R包进行两组的差异分析,设置筛选标准为|LogFC|>1及校正后的$P<0.05$,其中FC表示基因在不同条件下表达量的差异倍数,经筛选后得出数据集的差异表达基因(differentially expressed genes,DEGs),再运用"ggplot2"R包对差异分析结果进行可视化,绘制DEGs火山图;用"pheatmap"包对显著差异表达的基因用热图形式进行可视化。

1.3 构建PPI网络

运用SangerBox(http://sangerbox.com)在线绘图工具将上述RA的DEGs与从GeneCards数据库获的2 444个血管增生相关基因取交集并绘制韦恩图,交集基因即RA血管增生相关DEGs。

1.4 RA血管增生DEGs功能富集分析

利用Metaspace数据库(https://metascape.org/gp/index.html)对RA血管增生DEGs进行GO和KEGG富集分析,并通过SangerBox(http://sangerbox.com)在线绘图工具对结果进行可视化。

1.5 RA血管增生DEGs的PPI网络构建及关键基因筛选

在STRING数据库(https://cn.string-db.org)中构建RA血管增生差异表达基因的PPI网络,设定筛选阈值为≥0.7,去掉孤立的节点并对网络进行优化,获得DEGs的PPI数据,运用Cytoscape软件(https://cytoscape.org)对该数据进行可视化处理。利用Cytoscape软件CytoNCA插件计算Betweenness值,并按该值进行图形绘制,筛选得到关键基因。

1.6 RT-qPCR检测RA小鼠血管增生相关基因的表达

1.6.1 RA小鼠模型建立

10只SPF级BALB/c雌性小鼠(8周龄,体质量18~22 g),由陆军军医大学实验动物中心提供。将小鼠按随机数表法分为实验组与对照组,各5只,实验组注射抗菌肽LL-37注射液(640 μmoL/L),对照组注射同等剂量PBS液,分别于2组小鼠背部备皮处皮内注射,每12 h一次,每次40 μL,共注射4次[6]。颈脱臼处理后取皮损组织,用于RT-qPCR验证实验。以上所有操作符合陆军军医大学动

物实验伦理学要求(AMUWEC20242075)。

1.6.2　RT-qPCR验证关键基因表达　在研磨后的RA小鼠皮损组织样本中加入1 mL Trizol试剂提取总RNA,取1 μL测定其浓度,逆转录生成cDNA后进行qPCR。反应体系为10 μL,包含SYBR Green qPCR Mix 5 μL、上下游引物(10 μmol/L)各0.5 μL、cDNA模板1 μL和去RNA酶水3 μL。反应条件:95 ℃预变性30 s;95 ℃变性10 s,60 ℃退火延伸30 s,40个循环,每个样本重复2次。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因经内参*β-actin*标准化后的相对表达量。

1.7　统计学方法

采用GraphPad Prism 9.5软件进行统计学分析,计量资料符合正态分布,采用$\bar{x}\pm s$表示,两两比较采用LSD-*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　RA毛细血管增生DEGs的筛选

对GSE65914进行GEO2R分析,数据集标准化结果显示,29个样本的中位数基本位于一条水平直线,提示基因芯片质量良好,两组间的数据具有比较意义(*P*>0.05)。基于*P*adj<0.05且|Log FC|>1的筛选标准,其中*P*adj为通过矫正调整后的*P*值,在健康者和RA患者中共鉴定出947个DEGs,其中576个DEGs上调,371个DEGs下调,结果采用热图(图1A)和火山图(图1B)可视化。

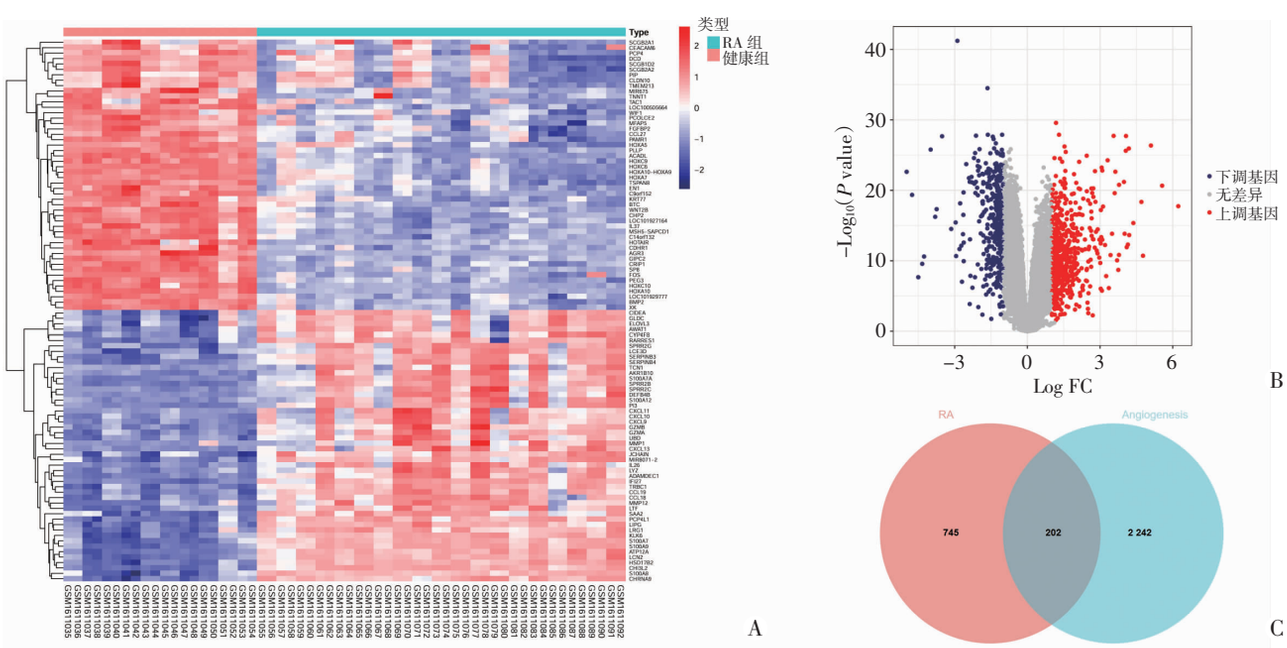
将947个RA的DEGs与2 444个血管增生相关基因取交集,筛选出202个重叠基因(图1C),其中102个DEGs上调,100个DEGs下调。

2.2　DEGs功能及相关分子通路分析

进一步对202个重叠基因进行GO和KEGG分析,包括生物过程、细胞组分、分子功能部分,取*P*<0.05的通路,按照Count值,以差异显著性水平进行排列。结果显示,重叠基因相关生物过程主要富集于炎症反应、对细菌的反应、细胞间黏附的调控、外部刺激反应的正调节、细胞群体增殖的负调控、脉管系统发育的调节等;重叠基因相关细胞组分主要富集于细胞外基质、质膜外侧、细胞质囊泡腔、分泌颗粒膜、内吞囊泡等;重叠基因的分子功能主要包括细胞因子活性、CXCR趋化因子受体结合、丝氨酸型内肽酶活性、Toll样受体结合、脂多糖免疫受体活性、DNA结合转录激活剂活性等。KEGG富集分析主要集中于细胞因子-细胞因子受体相互作用、Toll样受体信号通路、NF-kappa B信号通路等(图2)。

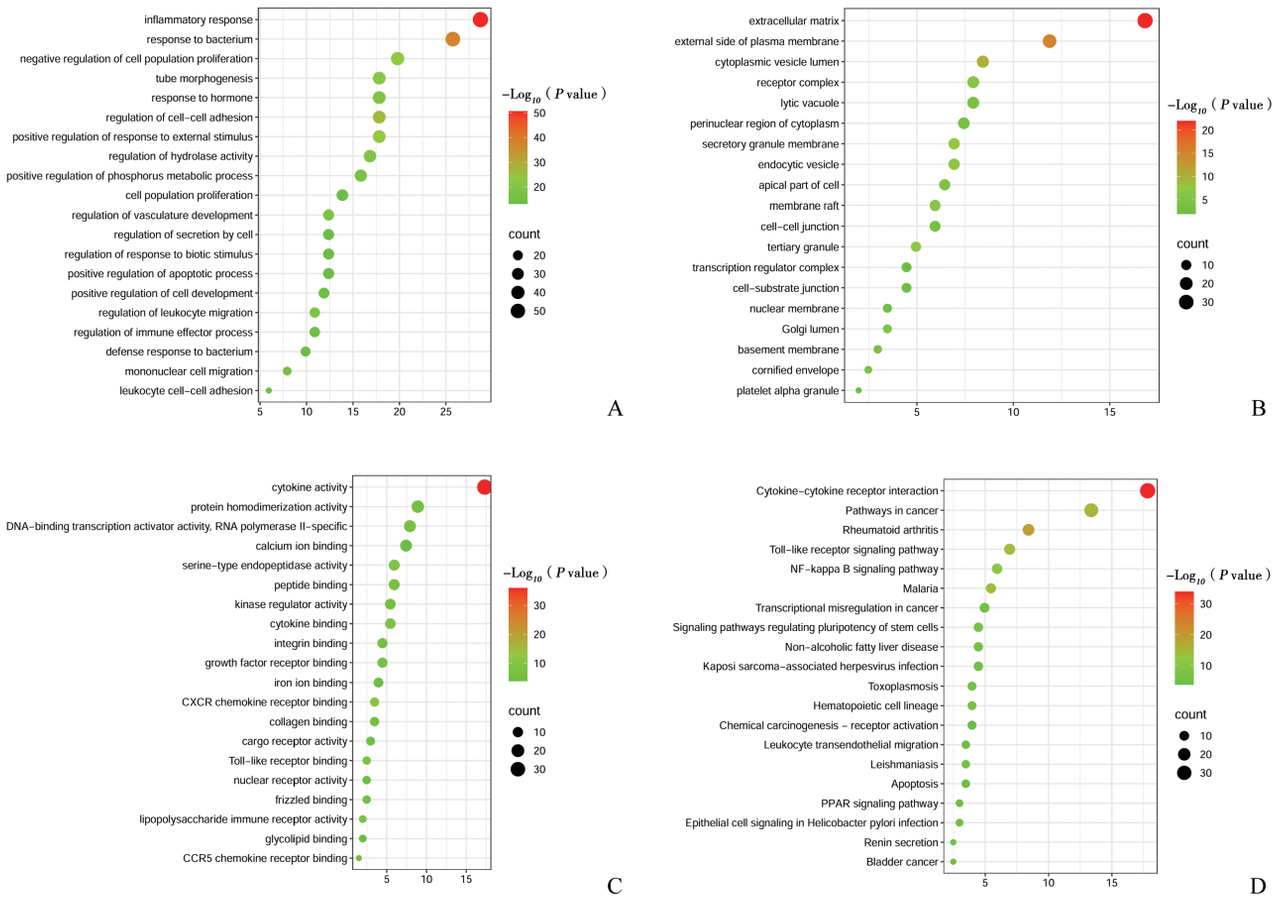
2.3　构建PPI网络并筛选关键基因

利用STRING数据库构建PPI网络互作图进而识别202个基因之间的交互关系,设置最低相互作用评分为0.7,在PPI网络中总共确定了202个节点和690条边缘(图3A),再利用Cytoscape软件中的CytoNCA插件根据算法选择排列前3的关键基因依次为:*CXCL8*、*IL-1B*和*STAT1*(图3B)。



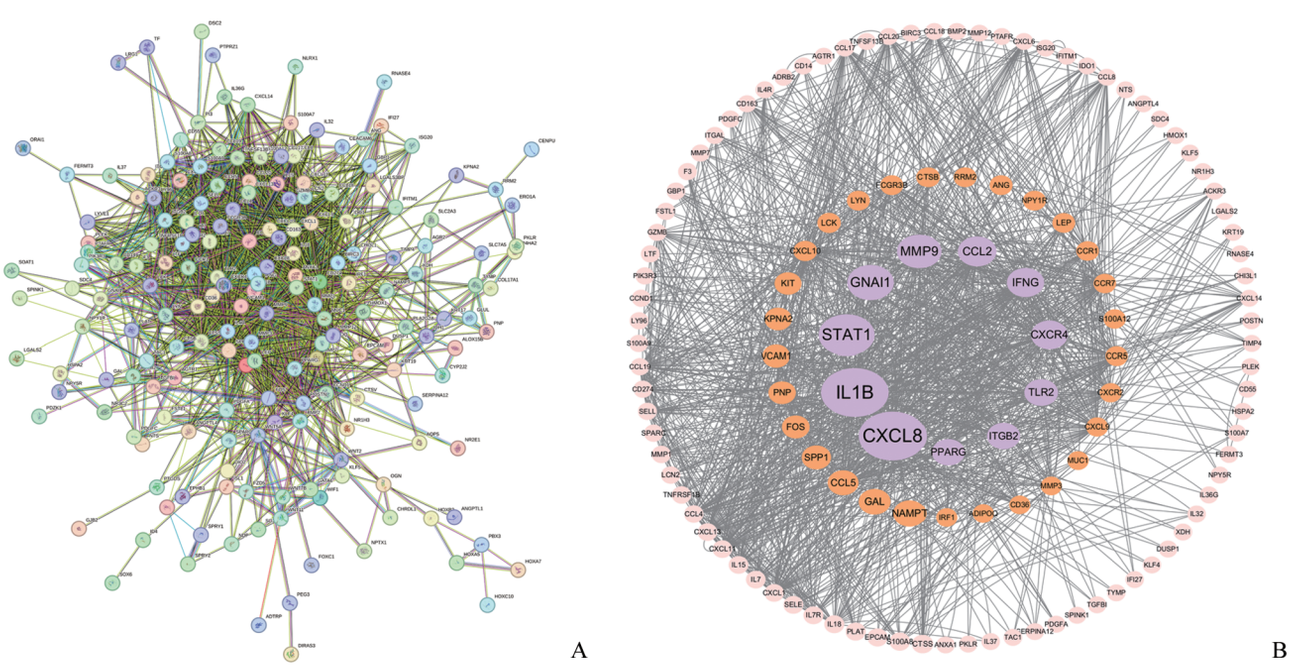
A:RA相关DEGs热图;B:RA相关DEGs火山图;C:RA与血管增生相关基因韦恩图

图1　RA毛细血管增生DEGs的筛选



A:生物过程;B:细胞组分;C:分子功能;D:KEGG通路富集分析

图2 RA血管增生相关DEGs的GO和KEGG富集分析图



A:PPI网络互作图;B: CytoNCA插件算法基因筛选结果

图3 构建PPI网络筛选关键基因

2.4　RA血管增生相关基因mRNA表达验证

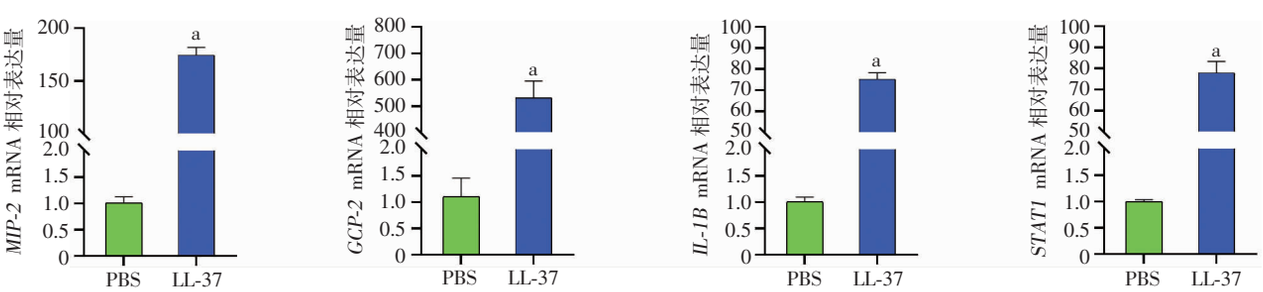
由于*CXCL8*基因在人类中表达而不表达于小鼠中,研究表明小鼠组织中*MIP-2*和*GCP-2*基因可以反映*CXCL8*基因的表达情况。根据引物数据库PrimerBank(https://pga.mgh.harvard.edu/primerbank/)设计上述基因引物序列。RT-qPCR结果表明,与对照组比较,实验组小鼠皮损组织*MIP-2*、*GCP-2*、*IL-1B*、*STAT1* mRNA表达水平显著升高($P<0.05$,图4),与生物信息学分析结果一致。

3　讨论

RA是一种慢性炎症性皮肤病,主要表现为面中部的多形性皮损,包括持续性红斑、阵发性潮红、炎症性丘疹、脓疱以及毛细血管增生扩张等[7]。全球患病率约为5.1%,东亚患病率最高,欧洲最低,女性与浅肤色人群患病率更高[8-9]。由于累及面部,患者往往会产生较严重的社会心理压力,影响社交和工作。临床上RA分为毛细血管扩张型、丘疹脓疱型、肥大增生型及眼型4型。该病病因复杂,免疫和炎症失调、遗传学、神经源性失调、面部及肠道微生物组失调、局部血管舒缩神经失调和全身性疾病等都参与其中,但其确切的发病机制尚不明确[10]。国内外研究认为,免疫炎性反应在RA的临床发生发展中发挥重要作用,而遗传和环境因素可能通过固有及适应性免疫系统的失调引起RA的发生发展[11]。皮肤影像检查及组织病理学上,RA均显示出显著的毛细血管增生扩张的变化,临床上,治疗药物如卡维地洛、普萘洛尔以及激光、射频等光化学疗法[12-14]治疗均可改善RA毛细血管增生扩张,同时,对RA的基础研究也表明毛细血管增生扩张在其发病中具有重要作用。然而,RA毛细血管增生扩张的机制尚未完全阐明。

近年,基因芯片技术及高通量平台提供了丰富的生物学信息,许多生物学分析方法应用于医学相关疾病的基因表达分析、基因组学分析、蛋白质结构及疾病相关信号通路预测等方面。本研究通过对数据库中RA患者及健康样本的DEGs进行分析,再将差异基因与血管增生相关基因取交集进一步确定疾病中血管增生相关的DEGs。最终交集获得202个DEGs,提示血管增生与RA的发病机制之间的关系有一定的深入研究价值。在此基础上,GO和KEGG分析结果表明,这些基因在炎症反应、对细菌的反应、细胞间黏附的调控、外部刺激反应的正调节、细胞群体增殖的负调控、脉管系统发育的调节等方面显著富集。通过KEGG通路富集分析,观察到这些基因主要集中于细胞因子-细胞因子受体相互作用、Toll样受体信号通路、NF-kappa B信号通路等。使用String数据库构建202个DEGs的PPI网络互作图进一步识别DEGs之间的交互关系,再利用Cytoscape软件中的CytoNCA插件计算,排列前五的基因分别为*CXCL8*、*IL-1B*、*STAT1*、*GNAI1*、*MMP9*,其中*GNAI1*基因在疾病中表现为下调,已有大量研究对*MMP9*在RA的发病机制的作用进行探讨,故本次研究选择排列前3的关键基因(*CXCL8*、*IL-1B*、*STAT1*)进行验证。

*CXCL8*基因在人类中表达而不表达于小鼠中,研究发现检测小鼠组织中*MIP-2*和*GCP-2*基因可以反映*CXCL8*基因的表达情况[15-16]。研究表明CXCL8及其同源受体CXCR1和CXCR2介导乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结肠直肠癌和黑色素瘤等多种肿瘤的发生发展[17]。*CXCL8*与多个细胞内信号通路整合发挥作用,其中,新血管形成为促进肿瘤生长和转移提供了基础,现在被认为是CXCL8在肿瘤微环境中的关键功能[18]。IL-1家族是先天性免疫和炎症的中心介质[19],研究发现,IL-1家族成员常与炎性疾病的发生发展相关,在促炎与血管生成中起着重要作用[20]。ROSELL等[21]研究显示,IL-1B可能通过ERK信号传导通路增加小鼠内皮祖细胞数量、增强细胞活力和增殖能力,从而促进体外血管生成。此外,BUCHS等[22]发现IL-1与其竞争性拮抗剂IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)之间的平衡可能在



a:$P<0.05$,与对照组比较

图4　RA小鼠皮损组织*MIP-2*、*GCP-2*、*IL-1B*、*STAT1*的mRNA表达

类风湿关节炎发病中起重要作用,这种IL-1B(+3954)基因多态性可能是类风湿关节炎关节破坏严重程度的重要标志物。信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)蛋白是IFN/JAK信号传导通路的重要组成部分[23]。STAT家族中最早被发现的STAT1通常被认为是一种肿瘤抑制因子,因为它在免疫应答中起重要作用,并保护免受病原体感染[24]。在对IFN的应答中,STAT1介导$CD4^+$和$CD8^+$T细胞活化和向T辅助细胞的分化[25]。CHOU等[26]通过建立结直肠癌小鼠模型,证明STAT1在原发性和转移性结直肠癌组织中均高表达,在肿瘤发展的血管生成中发挥重要作用,同时发现针对STAT1的一种新的抑制剂BODIPY-THIF可减少结直肠癌的干细胞和血管生成。

本研究通过RT-qPCR验证了RA小鼠模型皮损组织中*MIP-2*、*GCP-2*、*IL-1B*及*STAT1*表达均显著高于对照组,提示其可能通过调节RA血管增生,参与了RA的疾病发生发展过程,为进一步阐明RA发病的机制并为靶向血管增生的治疗提供了新的思路。

本研究采用生物信息学方法挖掘RA血管增生相关关键基因,最终获得*CXCL8*、*IL-1B*、*STAT1*等基因可能在RA血管增生机制中具有重要作用,为阐明RA的发病机制,并为临床上RA靶向血管增生的治疗提供新思路。然而,该研究仍有其局限性。首先目前关于RA相关的血管增生扩张基因机制研究相对较少,因此,分析验证的数据库样本量偏小;同时,由于RA患者临床组织样本获得的限制性,本研究仅通过小鼠动物模型对DEGs进行了mRNA水平的验证,仍需要对不同亚型RA患者进行深入研究。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] YANG J, LIU X J, CAO Y J, *et al*. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy versus minocycline for moderate-to-severe rosacea: a single-center, randomized, evaluator-blind controlled study[J]. J Am Acad Dermatol, 20, 89(4): 711-718. DOI:10.1016/j.jaad.20.06.027.

[2] STEINHOFF M, BUDDENKOTTE J, AUBERT J, *et al*. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea[J]. J Investig Dermatol Symp Proc, 2011, 15(1): 2-11. DOI:10.1038/jidsymp.2011.7.

[3] ARONI K, TSAGRONI E, KAVANTZAS N, *et al*. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process[J]. Arch Dermatol Res, 2008, 300(3): 125-131. DOI: 10.1007/s00403-007-0816-z.

[4] 李凤杰, 贾永琴, 王延洲, 等. 转录组学测序揭示WNK2促进体外培养卵巢癌细胞ROS产生[J]. 陆军军医大学学报, 20, 45(2): 130-138. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202205141. LI F J, JIA Y Q, WANG Y Z, *et al*. Transcriptomic sequencing reveals that WNK2 promotes reactive oxygen species production in ovarian cancer cells[J]. J Army Med Univ, 20, 45(2): 130-138. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202205141.

[5] BUHL T, SULK M, NOWAK P, *et al*. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(9): 2198-2208. DOI: 10.1038/jid.2015.141.

[6] YAMASAKI K, DI NARDO A, BARDAN A, *et al*. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea[J]. Nat Med, 2007, 13(8): 975-980. DOI:10.1038/nm1616.

[7] VAN ZUUREN E J, ARENTS B W M, VAN DER LINDEN M M D, *et al*. Rosacea: new concepts in classification and treatment[J]. Am J Clin Dermatol, 2021, 22(4): 457-465. DOI:10.1007/s40257-021-00595-7.

[8] SAURAT J H, HALIOUA B, BAISSAC C, *et al*. Epidemiology of acne and rosacea: a worldwide global study[J]. J Am Acad Dermatol, 2024, 90(5): 1016-1018. DOI: 10.1016/j.jaad.20.1.038.

[9] TONG Y, LUO W S, GAO Y L, *et al*. A randomized, controlled, split-face study of botulinum toxin and broadband light for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea[J]. Dermatol Ther, 20, 35(5): e15395. DOI: 10.1111/dth.15395.

[10] STEINHOFF M, SCHMELZ M, SCHAUBER J. Facial erythema of rosacea—aetiology, different pathophysiologies and treatment options[J]. Acta Derm Venereol, 2016, 96(5): 579-586. DOI:10.2340/00015555-2335.

[11] BATYCKA-BARAN A, HATTINGER E, MARCHENKOV A, *et al*. Koebnerisin (S100A15): a novel player in the pathogenesis of rosacea[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(6): 1753-1755. DOI:10.1016/j.jaad.2018.06.01.

[12] SPOENDLIN J, VOEGEL J J, JICK S S, *et al*. Antihypertensive drugs and the risk of incident rosacea[J]. Br J Dermatol, 2014, 171(1): 130-136. DOI: 10.1111/bjd.12838.

[13] KASSIR R, KOLLURU A, KASSIR M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias[J]. J Cosmet Laser Ther, 2011, 13(5): 216-222. DOI: 10.3109/1476417.2011.613480.

[14] LOLIS M S, GOLDBERG D J. Radiofrequency in cosmetic

dermatology: a review[J]. Dermatol Surg, 201, 38(11): 1765-1776. DOI:10.1111/j.1524-4725.201.02547.x.

[15] DE FILIPPO K, HENDERSON R B, LASCHINGER M, *et al*. Neutrophil chemokines KC and macrophage-inflammatory protein-2 are newly synthesized by tissue macrophages using distinct TLR signaling pathways[J]. J Immunol, 2008, 180(6): 4308-4315. DOI:10.4049/jimmunol.180.6.4308.

[16] CAMBIER S, GOUWY M, PROOST P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention[J]. Cell Mol Immunol, 20, 20(3): 217-251. DOI:10.1038/s41423-023-00974-6.

[17] HA H, DEBNATH B, NEAMATI N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases[J]. Theranostics, 2017, 7(6): 1543-1588. DOI:10.7150/thno.15625.

[18] LIU Q, LI A P, TIAN Y J, *et al*. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 31: 61-71. DOI:10.1016/j.cytogfr.2016.08.00.

[19] DINARELLO C A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 8-27. DOI:10.1111/imr.12621.

[20] CAMPBELL M, DOYLE S L, OZAKI E, *et al*. An overview of the involvement of interleukin-18 in degenerative retinopathies[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 801: 409-415. DOI:10.1007/978-1-4614-3209-8_5.

[21] ROSELL A, ARAI K, LOK J, *et al*. Interleukin-1beta augments angiogenic responses of murine endothelial progenitor cells *in vitro*[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29(5): 933-94. DOI:10.1038/jcbfm.2009.17.

[22] BUCHS N, DI GIOVINE F S, SILVESTRI T, *et al*. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels[J]. Genes Immun, 2001, 2(4): 222-228. DOI: 10.1038/sj.gene.6363766.

[23] NAN Y C, WU C Y, ZHANG Y J. Interplay between Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling activated by type I interferons and viral antagonism[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1758. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01758.

[24] KHODAREV N N, ROIZMAN B, WEICHSELBAUM R R. Molecular pathways: interferon/stat1 pathway: role in the tumor resistance to genotoxic stress and aggressive growth[J]. Clin Cancer Res, 201, 18(11): 3015-3021. DOI: 10.1158/1078-04.CCR-11-3225.

[25] TAKEDA A, HAMANO S, YAMANAKA A, *et al*. Cutting edge: role of IL-27/WSX-1 signaling for induction of T-bet through activation of STAT1 during initial Th1 commitment[J]. J Immunol, 200, 170(10): 4886-4890. DOI:10.4049/jimmunol.170.10.4886.

[26] CHOU P H, LUO C K, WALI N, *et al*. A chemical probe inhibitor targeting STAT1 restricts cancer stem cell traits and angiogenesis in colorectal cancer[J]. J Biomed Sci, 20, 29(1): 20. DOI:10.1186/s12929-022-00803-4.

(收稿:2025-02-16;修回:2025-03-03)

(编辑 邓强庭)