

IL-6借助细胞焦亡刺激主动脉夹层的进展： 一项基于已有数据库的差异性分析

刘芃鑫¹, 胡昊宇¹, 史文艳², 王士忠^{1*}

¹青岛大学附属医院心血管外科, 山东 青岛

²济南市第八人民医院医学整形美容部, 山东 济南

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月31日

摘 要

目的: 细胞焦亡是导致主动脉夹层发生的重要病理过程。本研究旨在已有研究的基础上, 进一步筛选鉴定与主动脉夹层相关的细胞焦亡的潜在生物学靶点。材料方法: 首先, 从基因表达综合数据库中筛选mRNA表达谱数据集GSE153434, 并使用R软件(4.0.0版)分析与主动脉夹层和细胞焦亡相关的潜在差异表达基因。随后, 对选定的候选基因进行蛋白质-蛋白质相互作用分析、基因本体富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析等。并最终根据hub基因的排名, 筛选出可能的潜在靶向基因。结果: 我们通过差异性分析确定了2369个可能与主动脉夹层相关的潜在靶点。通过结合开放的细胞焦亡数据库, 我们进一步确认73个细胞焦亡相关的差异基因。蛋白质-蛋白质相互作用网络展示出绝大多数候选靶点存在密切的相互作用。最终我们再次从73个候选的潜在靶点基因中根据蛋白质-蛋白质相互作用网络中的评分, 筛选了得分最高的作为关键基因: IL-6。结论: 我们的研究鉴定了在主动脉夹层中73个潜在的细胞焦亡相关的差异表达基因。IL-6则可能作为关键枢纽基因参与主动脉夹层的发生。本研究结果可能有助于进一步了解主动脉夹层的发病机制, 并指导治疗。

关键词

IL-6, 主动脉夹层, 细胞焦亡, 生物信息学分析

IL-6 Stimulates Progression of Aortic Dissection with Pyroptosis: A Differential Analysis Based on Existing Databases

Pengxin Liu¹, Haoyu Hu¹, Wenyan Shi², Shizhong Wang^{1*}

¹Department of Cardiovascular Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Medical Plastic and Aesthetic Surgery, The Eighth People's Hospital of Jinan, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘芃鑫, 胡昊宇, 史文艳, 王士忠. IL-6 借助细胞焦亡刺激主动脉夹层的进展: 一项基于已有数据库的差异性分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2691-2709. DOI: 10.12677/acm.2025.1551668

Abstract

Introduction: Pyroptosis is an important pathological process leading to aortic dissection. The aim of this study was to further screen and identify potential biological targets for cell pyrodeath associated with aortic dissection on the basis of previous studies. **Material Method:** Firstly, the mRNA expression profile dataset GSE153434 was screened from the comprehensive gene expression database, and the potential differentially expressed genes associated with aortic dissection and pyroptosis were analyzed using R software (version 4.0.0). Subsequently, protein-protein interaction analysis, gene ontology enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and genomes pathway enrichment analysis were performed on the selected candidate genes. Finally, according to the ranking of hub genes, possible potential target genes were screened out. **Result:** We identified 2369 possible potential targets associated with aortic dissection through differential analysis. By combining the open pyroptosis database, we further identified 73 differential genes associated with pyroptosis. Protein-protein interaction networks show close interactions at most candidate targets. Finally, we again selected the key gene with the highest score from 73 candidate potential target genes according to the score in the protein-protein interaction network: IL-6. **Conclusion:** Our study identified 73 differentially expressed genes potentially associated with pyroptosis in aortic dissection. IL-6 may be a key gene involved in the occurrence of aortic dissection. The results of this study may contribute to further understanding of the pathogenesis of aortic dissection and guide treatment.

Keywords

IL-6, Aortic Dissection, Pyroptosis, Bioinformatics Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

主动脉夹层是一种常见的心血管疾病，以主动脉壁不同成分的分离为特征，发病率和死亡率较高。2019 年，美国主动脉夹层的死亡率为每 10 万人 21.3 例[1]。吸烟、性别和高血压已被证实会增加患主动脉夹层的风险。根据 AD 的具体部位可分为 Stanford A 型(累及主动脉弓或升主动脉)和 Stanford B 型(剥离始于降主动脉，不累及升主动脉和主动脉弓)。虽然紧急手术干预显著提高了 Stanford A 型夹层患者的生存率，但近期研究表明，术后住院死亡率仍高达 25% [2]。主动脉夹层的现有管理仍有很大的改进潜力 [3]。因此，进一步探索主动脉夹层发生发展过程中的治疗靶点和治疗方案势在必行。

细胞焦亡是一种程序性细胞死亡的裂解形式，由称为 gasdermins 的成孔蛋白执行[4]-[6]。细胞焦亡已被认为与许多心血管疾病的发生有关。例如，IQGAP1 促进线粒体损伤和 mtDNA 传感器 cGAS-STING 通路的激活，以诱导内皮细胞焦亡，从而导致动脉粥样硬化[7]。而尼古丁则通过介导的内皮细胞焦亡促进动脉粥样硬化[8]。事实上，细胞焦亡在主动脉夹层中也有报道，LILRB4 通过调节细胞焦亡和 JAK2/STAT3 信号通路加速主动脉夹层的发展[9]。但是总体而言，细胞焦亡在主动脉夹层中的相关研究依旧是碎片化的，因为我们希望通过我们的研究推动相关探索。

公开的基因表达数据集 GSE153434 可在基因表达综合数据库(GEO)获取。该数据集包含 20 个样本

(10 个胸主动脉夹层患者的临床样本和 10 个捐献者的临床样本)。我们之所以选择单一数据库，是不希望多数据库融合导致的批次效应以及不同操作者习惯差异影响我们的研究结果。焦亡基因数据库则是从 genecard 数据库以“pyroptosis”为关键词检索到 613 个焦亡相关基因。为了明确我们的研究步骤，我们绘制了流程图(图 1)。

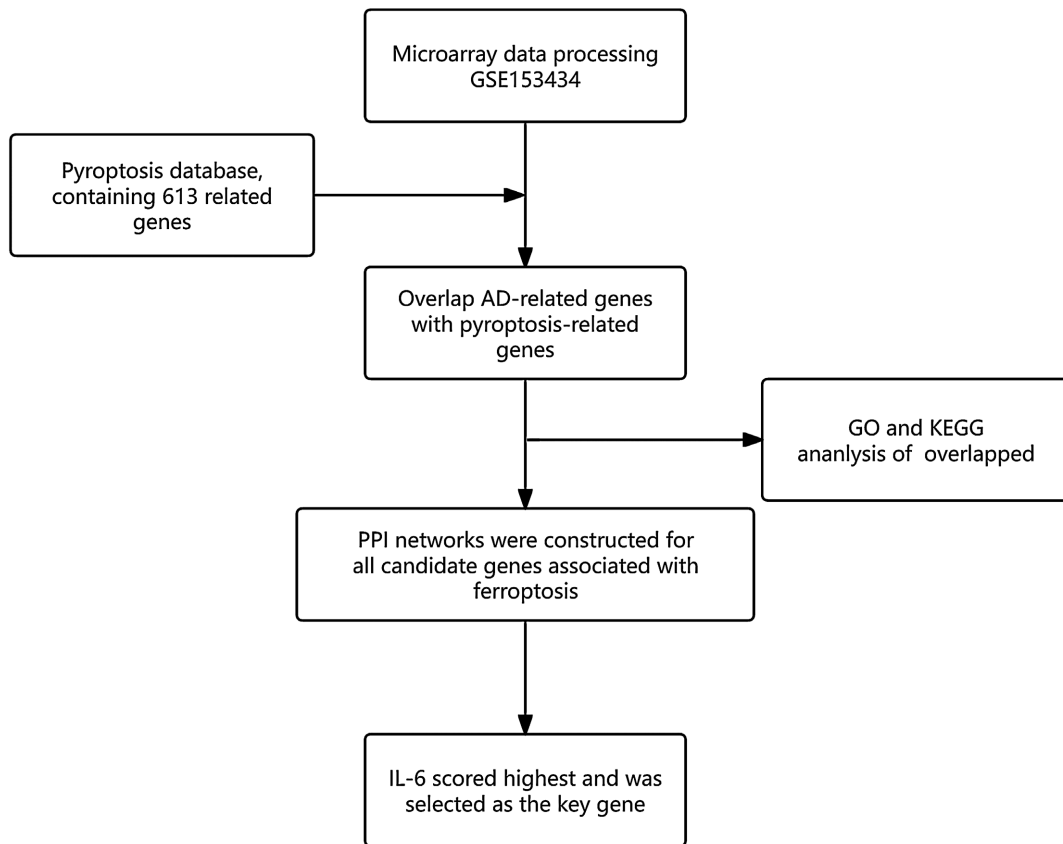


Figure 1. Flowchart
图 1. 流程图

2. 材料方法

2.1. 细胞焦亡相关基因数据集和微阵列数据

GSE153434 数据集存在于 GPL20795 平台主要包含的是：所有的主动脉夹层样本均来自于胸主动脉夹层患者在体外循环期间接受的升主动脉置换手术。正常的升主动脉组织样本来自接受冠状动脉旁路移植手术的患者，无任何主动脉疾病。此数据集是基因表达综合数据库(GEO)的公开数据库。开放的人类细胞焦亡数据库为：

<https://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=pyroptosis&geneCategories=FunctionalElement, GeneCluster, GeneticLocus, ProteinCoding, Pseudogene, Uncategorized>

2.2. 差异表达细胞焦亡相关基因的分析

使用 R 包“DESeq2”对上述 GSE153434 数据集进行差异分析(TAAD/Control)，差异基因的阈值为 $|\log FC| > 1$ & $pvalue < 0.05$ ，差异基因的阈值为 $|\log FC| > 0.5$ & $pvalue < 0.05$ ，共能获得 2369 个差异基

因, 其中差异上调基因 876, 差异下调 1493 个。

2.3. 基因本体论和京都百科全书的基因和基因组通路富集细胞焦亡相关基因的分析

我们对上述得到的差异焦亡基因基于 GO、KEGG 通路的富集分析, 寻找基因集合内大量基因共同的功能及相关通路。使用统计学方法累计超几何分布分析一组基因在某个功能结点上是否出现过(over-presentation), 其计算公式如下:

$$P(X > q) = 1 - \sum_{x=1}^q \frac{\binom{n}{x} \binom{N-n}{M-x}}{\binom{N}{M}}$$

其中 N 为注释系统中基因的总数, n 为要考察的结点或通路本身所注释的基因数, M 为差异表达基因集大小, x 为基因集与结点或通路的交集数目。京都基因与基因组百科全书(KEGG)是了解高级功能和生物系统(如细胞、生物和生态系统), 从分子水平信息, 尤其是大型分子数据集生成的基因组测序和其他高通量实验技术的实用程序数据库资源, 由日本京都大学生物信息学中心的 Kanehisa 实验室于 1995 年建立, 是国际最常用的生物信息数据库之一, 以“理解生物系统的高级功能和实用程序资源库”著称。基因本体论(Gene ontology, GO)系统包括三个部分: 生物学过程(biological process, BP)、分子功能(molecular functions, MF)、细胞组分(cellular components, CC)。我们使用 R 包“clusterProfiler”进行 GO 和 KEGG 功能富集分析, 寻找差异表达基因集合内大量基因共同的功能及相关通路。

2.4. 差异表达细胞焦亡相关基因的蛋白质-蛋白质相互作用及相关性分析

蛋白质相互作用网络是以蛋白质作为节点, 参与同一代谢途径、生物学过程、结构复合体、功能关联或蛋白质间的物理接触作为边的网络。目前来讲, 蛋白质互作网络是被研究最充分的生物分子网络之一。蛋白质是组成生物体并行行使生物功能的重要生物大分子。蛋白质通过相互作用构成网络来参与生物信号传递、基因表达调节、能量和物质代谢及细胞周期调控等生命过程的各个环节。因此, 蛋白质互作网络对于理解细胞网络结构及功能, 以及疾病发生发展的基础至关重要。为了探究差异基因之间是否存在互作关系, 我们利用 STRING (<https://string-db.org>)网站置信度为 0.4 (Confidence = 0.4), 预测交集基因的互做关系, 得 59 个蛋白的互作网关系, 包括 310 条互做关系。

2.5. 统计分析

使用 R 软件(4.0.0 版)对生物信息学数据进行统计分析。学生 t 检验用于评估临床样本中的基因表达水平。P 值 < 0.05 表示差异具有统计学意义。

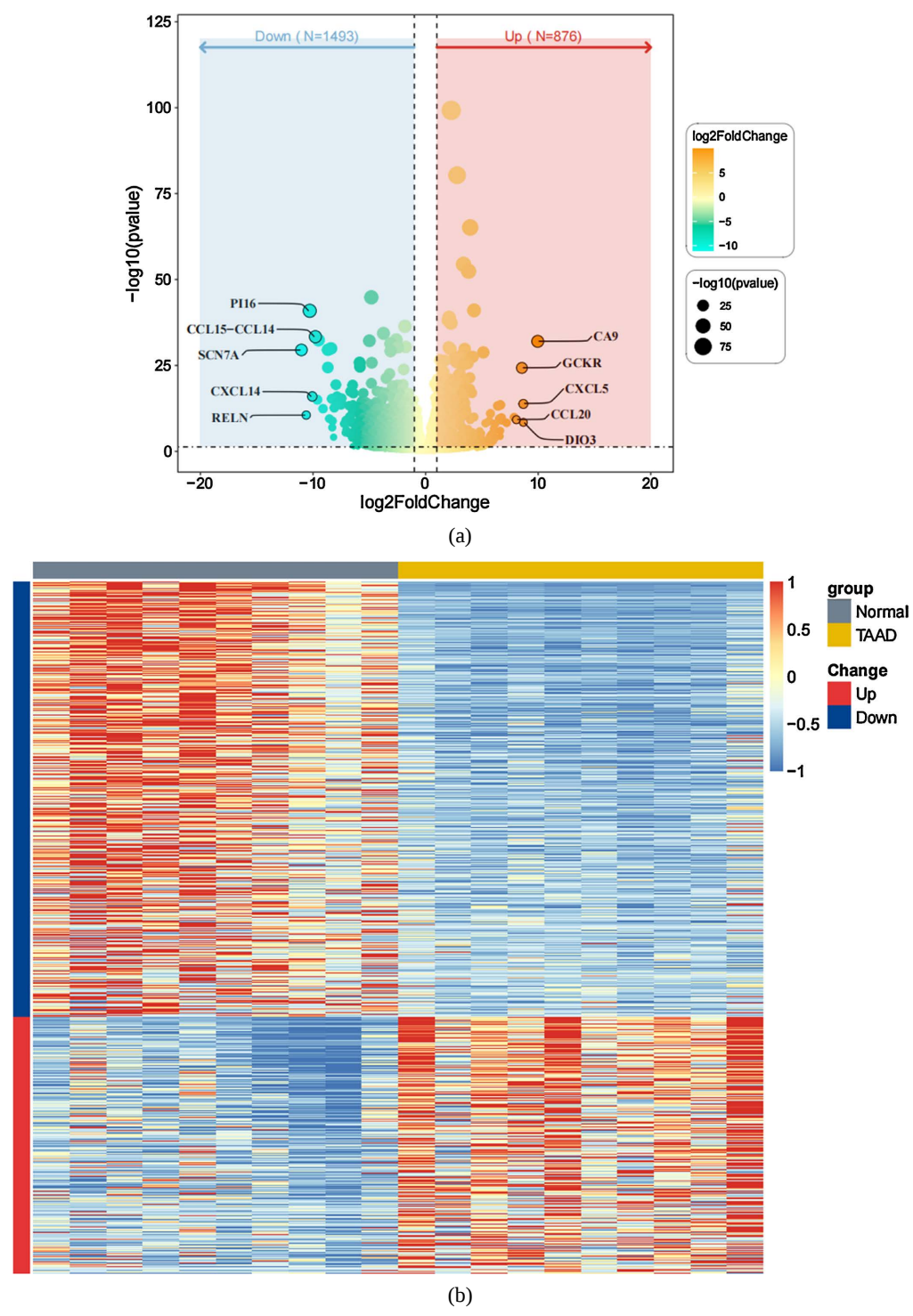
3. 结果

3.1. 主动脉夹层中基因差异表达的回顾性分析

分析共能获得 2369 个差异基因, 其中差异上调基因 876, 差异下调 1493 个。为了更好地查看差异基因的分布, 我们绘制了差异基因的火山图以及热图(图 2(a)和图 2(b))。

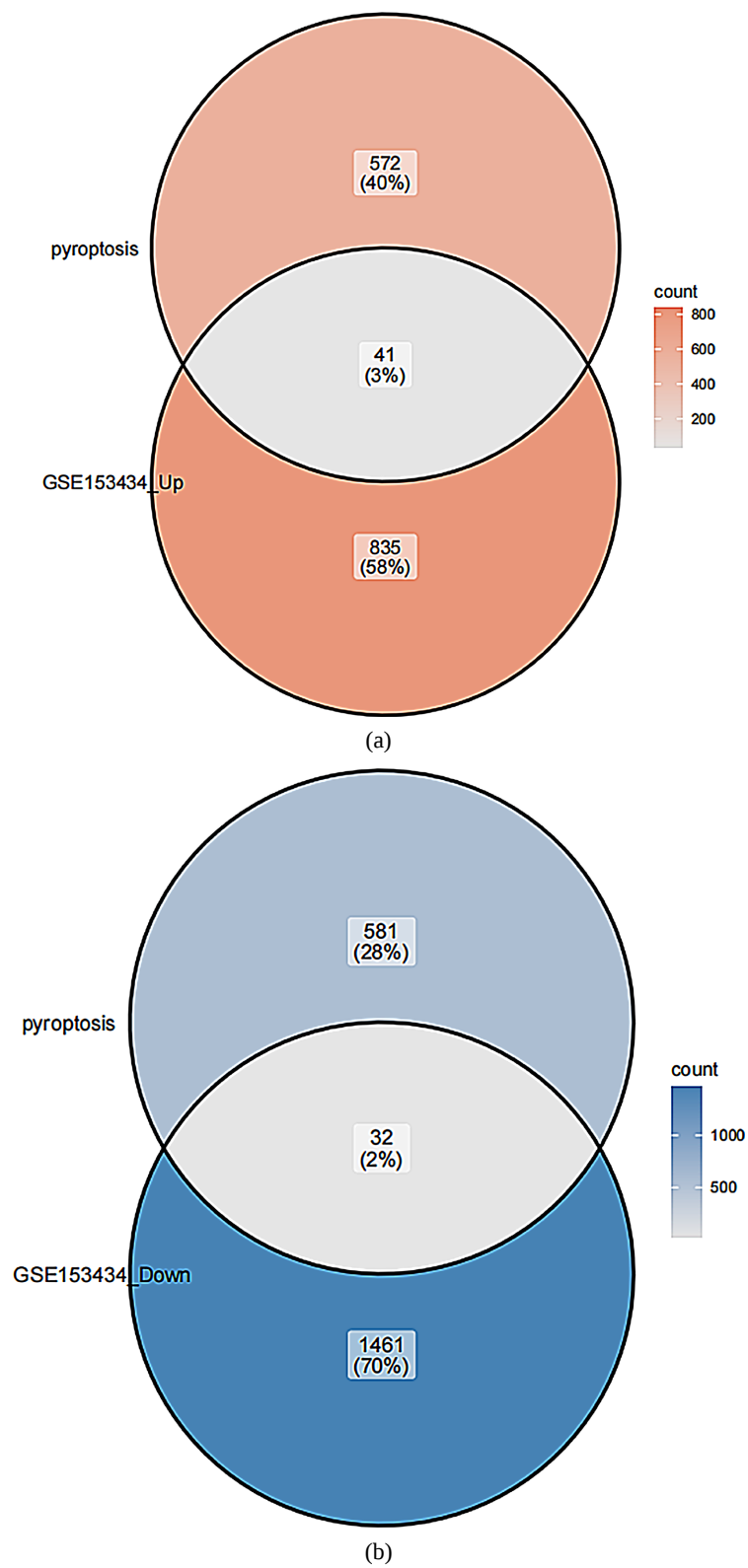
3.2. 主动脉夹层中差异表达基因与细胞焦亡数据库交集

我们将上述得到的差异基因分别以上下调分开与焦亡基因(613)取交集, 其中差异上调的基因共能取到 41 个交集, 差异下调的基因共能取到 32 个交集。共有 73 个差异焦亡基因(图 3(a)和图 3(b))。



(a)为 GSE153434 差异性分析的火山图，横坐标为 $\log_2FC$ 值，纵坐标为 $-\log_{10}(P.value)$ 值。图中每个点代表一个基因，红色的点表示其基因表达量是显著上调的(TAAD 相对于 Control)，蓝色的点表示其基因表达量是显著下调的(TAAD 相对于 Control)，灰色的点表示这些基因没有显著差异，图中标注出前 10 差异的基因(P.value 排序)；(b)为 GSE153434 差异性分析的热图，红色的图块表示其基因表达量是显著上调的(TAAD 相对于 Control)，蓝色的图块表示其基因表达量是显著下调的(TAAD 相对于 Control)，颜色越深表示差异越大。

Figure 2. Difference analysis of GSE153434
图 2. GSE153434 差异性分析



(a)为差异上调的差异基因的韦恩图，共能取到 41 个交集；(b)为差异下调的基因共能取到 32 个交集。

Figure 3. Intersection venn diagram of differentially expressed genes and pyroptosis database in aortic dissection
图 3. 主动脉夹层中差异表达基因与细胞焦亡数据库的交集韦恩图

3.3. 候选的 73 个细胞焦亡相关基因的基因本体富集分析

基因本体富集分析(GO)的结果显示候选基因们的功能在生物过程方面主要集中于白细胞介素-1 β 产生的负调控过程(图 4)。而在细胞构成方面则主要参与典型炎性体复合体和内吞囊泡膜的构成。在分子功能方面, 候选基因们则主要与孔隙通道活性维持有关。另一方面, 我们同时也进行了京都基因与基因组百科全书(KEGG)基因富集分析, 发现主要参与了 AGE-RAGE 信号通路的传导(图 4)。

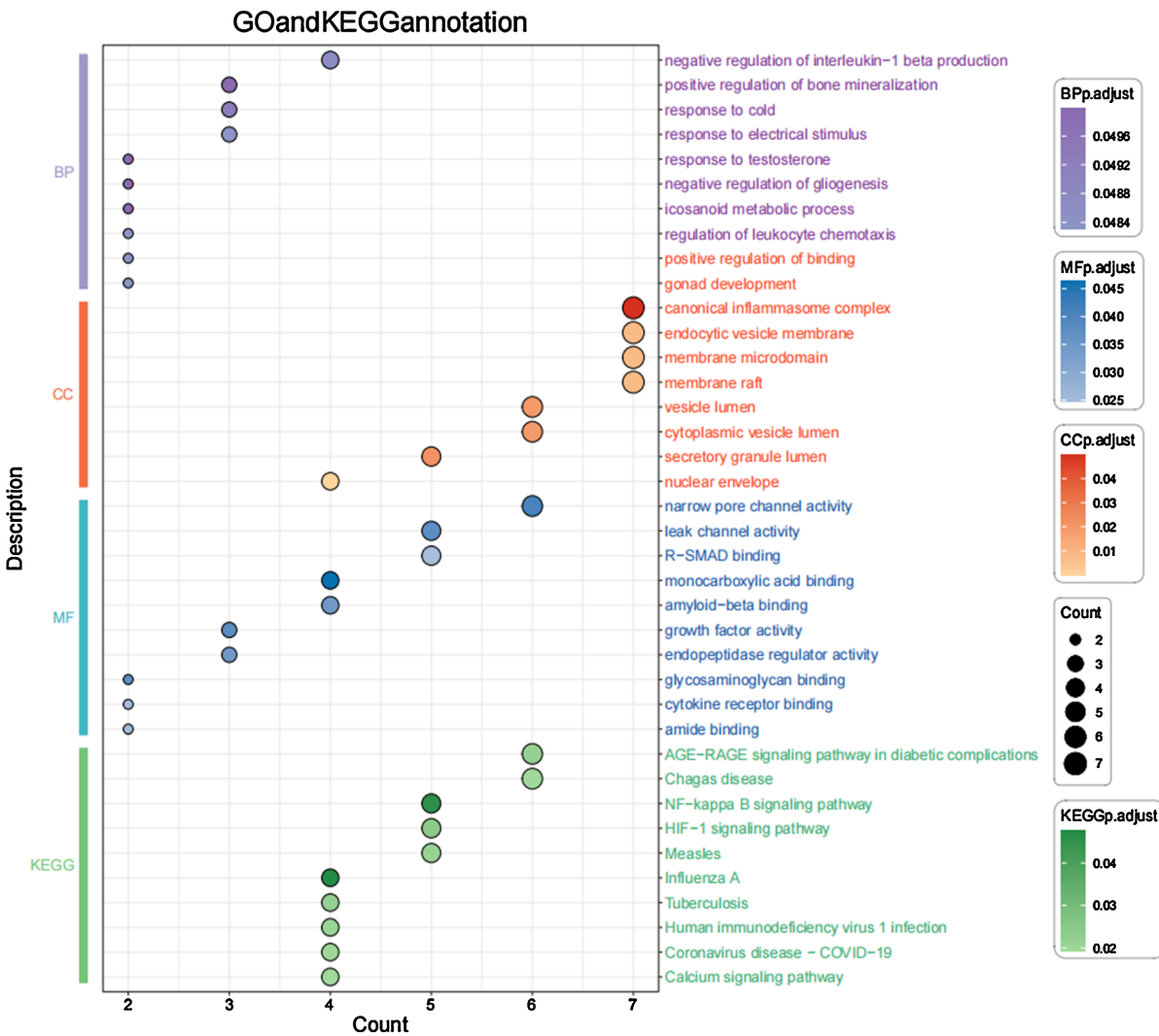


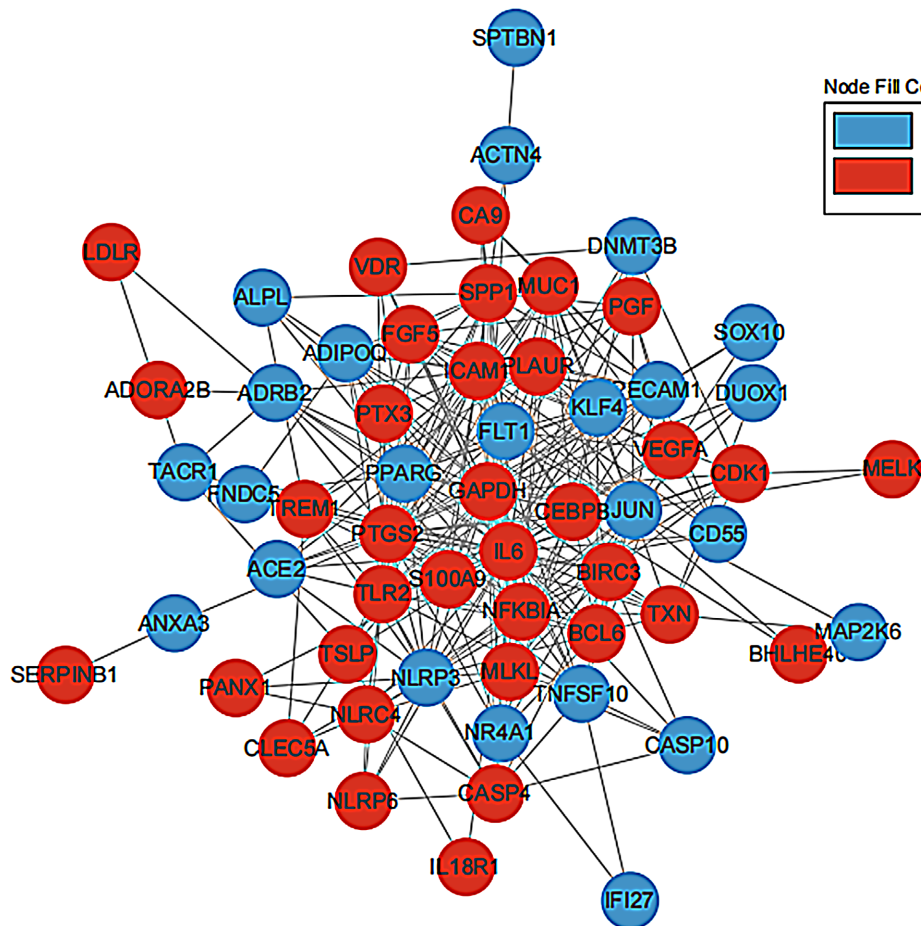
图 4 包含 GO 分析和 KEGG 分析, 横坐标为注释通路的基因个数, 纵坐标为通路, 颜色是以 P.adjust 的值来决定的。

Figure 4. Bubble map of functional enrichment analysis of pyroptosis-related genes in aortic dissection

图 4. 主动脉夹层中细胞焦亡相关基因的功能富集分析气泡图

3.4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用网络分析

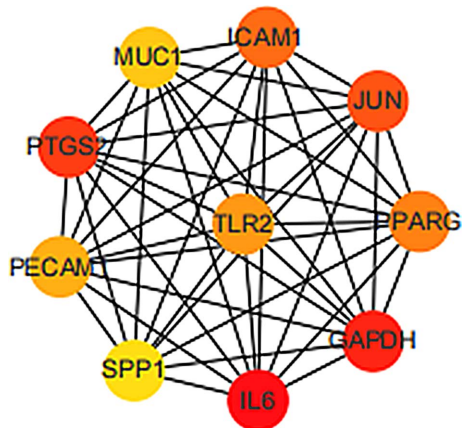
蛋白质 - 蛋白质相互作用网络(PPI Protein-protein interaction)分析显示大部分候选基因中存在着密切的相互作用(图 5)。而互作桥对位列前十的 hub 基因则是: IL-6、GAPDH、PPARG、JUN、ICAM1、MUC1、PTGS2、PECAM1、SPP1 和 TLR2 (图 6)。其中得分最高的为 IL-6, 因此我们确定 IL-6 为关键候选基因(所有基因的桥对数量可见附录补充材料 1)。



每一个圆点代表一个差异表达的主动脉夹层中细胞焦亡相关的候选基因，蓝色代表显著下调的候选基因，红色代表显著上调的候选基因，与其他候选基因间的桥对越多，则基因的分越高。

Figure 5. PPI interaction grid of pyroptosis-related genes in all aortic dissections

图 5. 所有主动脉夹层中细胞焦亡相关基因的 PPI 互作网格图



每一个圆点代表一个差异表达的主动脉夹层中细胞焦亡相关的候选基因，蓝色代表显著下调的候选基因，红色代表显著上调的候选基因，与其他候选基因间的桥对越多，则基因的分越高。

Figure 6. PPI interaction grid of pyroptosis-related genes in the top 10 aortic dissections

图 6. 得分前 10 的主动脉夹层中细胞焦亡相关基因的 PPI 互作网格图

4. 讨论

主动脉夹层是一种及其凶险的主动脉疾病,其特征是主动脉结构性损伤导致血管假腔的形成[10]。一旦假腔破裂则会导致灾难性的后果。在对主动脉夹层中细胞焦亡相关的潜在候选基因进行基因本体富集分析时,发现其功能主要聚焦于炎症。实际上,炎症被认为是参与主动脉夹层发生发展的重要生物学过程[11][12]。尤其在主动脉夹层发生的起始阶段,炎症被认为是导致内膜的损伤的重要原因[11][13][14]。而焦亡本身也是实际上与炎症密切相关。例如炎症反应可以通过进一步刺激 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的形成,最终激活了 caspase-1 相关的细胞焦亡[15][16]。而这一生物学过程已被证实,可能发生在主动脉夹层中[16]。而富集分析也指出候选基因参与孔隙通道活性维持。这也并不奇怪,因为细胞焦亡本质就是导致质膜上形成环状孔,最终这种孔洞的累计导致了细胞死亡[14]。

IL-6 是一种多效性四螺旋束细胞因子,当体内平衡被感染或组织损伤破坏时,IL-6 会立即产生,并通过激活急性期和免疫反应来帮助宿主抵御这种紧急压力[17][18]。IL-6 被认为与主动脉夹层的关系非常密切[19]。IL-6 可以通过参与炎症反应来加速主动脉夹层的发生发展,同时也被认为是可以预测主动脉夹层炎症进展的重要分子,而 IL-6 也被认为有其他作用[20]-[22]。例如 IL-6 能够上调内皮细胞中的 DMT1 来加速细胞铁过载,促进主动脉夹层的进展[23]。另一个证据是,在主动脉相关疾病中,IL-6 的表达量要高于其参与炎症的预测量,这也说明 IL-6 参与一些未知功能[24]。因此 IL-6 能够参与细胞焦亡也就不足为奇了。有研究指出包括 IL-6 在内的炎症因子能够藉由 NLRP3、NLRP1、NLRC4 和 AIM2 炎性小体激活细胞的焦亡机制[25]。例如尿石素 A 通过抑制 NF-kappaB 激活,降低了 IL-6 的表达,抑制了细胞焦亡的发生,最终抵御了骨质疏松症[26]。尽管 IL-6 被证实能够作为主动脉夹层炎症相关的不良事件的预测因素,但是到目前为止似乎少有研究指出 IL-6 与主动脉夹层中细胞焦亡的联系[19]。而主动脉夹层的形成与细胞丢失密切相关。而我们的研究可能将 IL-6 与这一切联系起来。

本研究存在一些局限性。目前我们并没有具体的机制研究探索 IL-6 在主动脉夹层中细胞焦亡的作用,我们目前正在搜集相关的临床样本,并打算在后续研究中补充这一点。

参考文献

- [1] Nazir, S., Ariss, R.W., Minhas, A.M.K., et al. (2022) Demographic and Regional Trends of Mortality in Patients with Aortic Dissection in the United States, 1999 to 2019. *Journal of the American Heart Association*, **11**, e024533.
- [2] Elsayed, R.S., Cohen, R.G., Fleischman, F., et al. (2017) Acute Type A Aortic Dissection. *Cardiology Clinics*, **35**, 331-345.
- [3] Munshi, B., Ritter, J.C., Doyle, B.J., et al. (2020) Management of Acute Type B Aortic Dissection. *ANZ Journal of Surgery*, **90**, 2425-2433.
- [4] Vasudevan, S.O., Behl, B. and Rathinam, V.A. (2023) Pyroptosis-Induced Inflammation and Tissue Damage. *Seminars in Immunology*, **69**, Article ID: 101781. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101781>
- [5] Du, T., Gao, J., Li, P., et al. (2021) Pyroptosis, Metabolism, and Tumor Immune Microenvironment. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e492.
- [6] Zeng, Z.L., et al. (2019) Role of Pyroptosis in Cardiovascular Disease. *Cell Proliferation*, **52**, e12563.
- [7] An, C., Sun, F., Liu, C., Huang, S., Xu, T., Zhang, C., et al. (2023) IQGAP1 Promotes Mitochondrial Damage and Activation of the mtDNA Sensor cGAS-STING Pathway to Induce Endothelial Cell Pyroptosis Leading to Atherosclerosis. *International Immunopharmacology*, **123**, Article ID: 110795. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110795>
- [8] Wu, X., Zhang, H., Qi, W., et al. (2018) Nicotine Promotes Atherosclerosis via ROS-NLRP3-Mediated Endothelial Cell Pyroptosis. *Cell Death & Disease*, **9**, 171.
- [9] Xiong, J., Ling, J., Yan, J., Duan, Y., Yu, J., Li, W., et al. (2024) LILRB4 Knockdown Inhibits Aortic Dissection Development by Regulating Pyroptosis and the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 15564. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66482-3>
- [10] Tchana-Sato, V., Sakalihasan, N. and Defraigne, J.O. (2018) Aortic Dissection. *Revue Médicale de Liège*, **73**, 290-295.

-
- [11] Yang, X., Xu, C., Yao, F., *et al.* (2023) Targeting Endothelial Tight Junctions to Predict and Protect Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *European Heart Journal*, **44**, 1248-1261.
- [12] Xu, H., Du, S., Fang, B., *et al.* (2019) VSMC-Specific EP4 Deletion Exacerbates Angiotensin II-Induced Aortic Dissection by Increasing Vascular Inflammation and Blood Pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 8457-8462.
- [13] Wang, X., Zhang, H., Ge, Y., *et al.* (2020) Angiotensin Type 1 Receptor Regulates Yes-Associated Protein in Vascular Endothelial Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 748-754.
- [14] Wang, X., Zhang, H., Ge, Y., Cao, L., He, Y., Sun, G., *et al.* (2021) AT1R Regulates Macrophage Polarization through YAP and Regulates Aortic Dissection Incidence. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 644903. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.644903>
- [15] Próchnicki, T. and Latz, E. (2017) Inflammasomes on the Crossroads of Innate Immune Recognition and Metabolic Control. *Cell Metabolism*, **26**, 71-93. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.018>
- [16] Yesitayi, G., Wang, Q., Wang, M., Ainiwan, M., Kadier, K., Aizitiaili, A., *et al.* (2025) LPS-LBP Complex Induced Endothelial Cell Pyroptosis in Aortic Dissection Is Associated with Gut Dysbiosis. *Microbes and Infection*, **27**, Article ID: 105406. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2024.105406>
- [17] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2017) Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **10**, a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>
- [18] Schmidt-Arras, D. and Rose-John, S. (2016) IL-6 Pathway in the Liver: From Physiopathology to Therapy. *Journal of Hepatology*, **64**, 1403-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>
- [19] Yuan, S.M. (2019) Profiles and Predictive Values of Interleukin-6 in Aortic Dissection: A Review. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, **34**, 596-604.
- [20] Chen, F., Han, J. and Tang, B. (2021) Patterns of Immune Infiltration and the Key Immune-Related Genes in Acute Type A Aortic Dissection in Bioinformatics Analyses. *International Journal of General Medicine*, **14**, 2857-2869. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s317405>
- [21] Tieu, B.C., Lee, C., Sun, H., LeJeune, W., Recinos, A., Ju, X., *et al.* (2009) An Adventitial IL-6/MCP1 Amplification Loop Accelerates Macrophage-Mediated Vascular Inflammation Leading to Aortic Dissection in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 3637-3651. <https://doi.org/10.1172/jci38308>
- [22] Wen, D., Zhou, X., Li, J., Luo, F., Zhang, L., Gao, L., *et al.* (2012) Plasma Concentrations of Interleukin-6, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α and Matrix Metalloproteinase-9 in Aortic Dissection. *Clinica Chimica Acta*, **413**, 198-202. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.029>
- [23] Xie, Q., Wang, J., Li, R., Liu, H., Zhong, Y., Xu, Q., *et al.* (2024) IL-6 Signaling Accelerates Iron Overload by Upregulating DMT1 in Endothelial Cells to Promote Aortic Dissection. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 4222-4237. <https://doi.org/10.7150/ijbs.99511>
- [24] Nishihara, M., Aoki, H., Ohno, S., Furusho, A., Hirakata, S., Nishida, N., *et al.* (2017) The Role of IL-6 in Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm in Mice. *PLOS ONE*, **12**, e0185923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185923>
- [25] Guo, Q., Wu, Y., Hou, Y., Liu, Y., Liu, T., Zhang, H., *et al.* (2018) Cytokine Secretion and Pyroptosis of Thyroid Follicular Cells Mediated by Enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 Inflammasomes Are Associated with Autoimmune Thyroiditis. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01197>
- [26] Tao, H., Li, W., Zhang, W., Yang, C., Zhang, C., Liang, X., *et al.* (2021) Urolithin a Suppresses RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Postmenopausal Osteoporosis by, Suppresses Inflammation and Downstream NF- κ B Activated Pyroptosis Pathways. *Pharmacological Research*, **174**, Article ID: 105967. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105967>

附 录. 补充材料 1

基因桥对一侧基因	基因桥对另一测基因
ACE2	TLR2
ACE2	ICAM1
ACE2	PPARG
ACE2	NLRP3
ACE2	PTGS2
ACE2	GAPDH
ACE2	IL6
ACTN4	SPTBN1
ACTN4	ICAM1
ACTN4	GAPDH
ADIPOQ	TLR2
ADIPOQ	ICAM1
ADIPOQ	PPARG
ADIPOQ	CEBPB
ADIPOQ	FGF5
ADIPOQ	PTGS2
ADIPOQ	JUN
ADIPOQ	FNDC5
ADIPOQ	ALPL
ADIPOQ	SPP1
ADIPOQ	GAPDH
ADIPOQ	IL6
ADIPOQ	PECAM1
ADORA2B	ADRB2
ADRB2	NFKBIA
ADRB2	ICAM1
ADRB2	PPARG
ADRB2	TACR1
ADRB2	GAPDH
ADRB2	PTGS2
ADRB2	LDLR
ADRB2	IL6
ALPL	TREM1
ALPL	PPARG

ALPL	GAPDH
ALPL	SPP1
ANXA3	PTGS2
ANXA3	SERPINB1
BCL6	NFKBIA
BCL6	TLR2
BCL6	BIRC3
BCL6	CEBPB
BCL6	PTGS2
BCL6	JUN
BCL6	KLF4
BCL6	GAPDH
BCL6	NR4A1
BCL6	IL6
BHLHE40	JUN
BHLHE40	CEBPB
BIRC3	NFKBIA
BIRC3	TNFSF10
BIRC3	CDK1
BIRC3	PTGS2
BIRC3	JUN
BIRC3	NLRC4
BIRC3	MUC1
BIRC3	IL6
BIRC3	MLKL
BIRC3	ICAM1
BIRC3	CASP4
BIRC3	CASP10
BIRC3	GAPDH
CA9	FLT1
CA9	IL6
CA9	SPP1
CA9	MUC1
CA9	GAPDH
CA9	PECAM1
CASP10	TNFSF10
CASP10	IL6

CASP10	MLKL
CASP10	CASP4
CASP4	TNFSF10
CASP4	TLR2
CASP4	MLKL
CASP4	NLRP6
CASP4	NLRP3
CASP4	GAPDH
CASP4	NLRC4
CASP4	IL6
CD55	TLR2
CD55	ICAM1
CD55	PLAUR
CD55	VEGFA
CD55	PECAM1
CD55	IL6
CDK1	NFKBIA
CDK1	ICAM1
CDK1	MELK
CDK1	DNMT3B
CDK1	JUN
CDK1	TXN
CDK1	IL6
CDK1	GAPDH
CEBPB	NFKBIA
CEBPB	TLR2
CEBPB	ICAM1
CEBPB	PPARG
CEBPB	MUC1
CEBPB	GAPDH
CEBPB	NR4A1
CEBPB	PTGS2
CEBPB	KLF4
CEBPB	IL6
CEBPB	JUN
CLEC5A	NFKBIA
CLEC5A	TREM1

CLEC5A	TLR2
CLEC5A	NLRC4
VEGFA	TNFSF10
VEGFA	FLT1
VEGFA	FGF5
VEGFA	MUC1
VEGFA	IL6
VEGFA	PECAM1
VEGFA	PGF
VDR	GAPDH
VDR	IL6
VDR	DNMT3B
VDR	PPARG
VDR	TLR2
DNMT3B	IL6
DNMT3B	KLF4
DNMT3B	GAPDH
DNMT3B	JUN
DUOX1	GAPDH
DUOX1	JUN
DUOX1	IL6
DUOX1	TXN
FGF5	ICAM1
FGF5	FLT1
FGF5	PPARG
FGF5	PTX3
FGF5	PTGS2
FGF5	JUN
FGF5	SPP1
FGF5	KLF4
FGF5	GAPDH
FGF5	PGF
FGF5	IL6
FGF5	PECAM1
FLT1	ICAM1
FLT1	JUN
FLT1	S100A9

FLT1	SPP1
FLT1	PTGS2
FLT1	GAPDH
FLT1	IL6
FLT1	PPARG
FLT1	PECAM1
FLT1	PGF
FNDC5	PPARG
FNDC5	IL6
GAPDH	NFKBIA
GAPDH	TNFSF10
GAPDH	TLR2
GAPDH	ICAM1
GAPDH	PPARG
GAPDH	MLKL
GAPDH	NLRP3
GAPDH	PLAUR
GAPDH	TSLP
GAPDH	PTGS2
GAPDH	S100A9
GAPDH	JUN
GAPDH	TXN
GAPDH	KLF4
GAPDH	SPP1
GAPDH	NR4A1
GAPDH	SOX10
GAPDH	MUC1
GAPDH	PECAM1
GAPDH	IL6
ICAM1	NFKBIA
ICAM1	TNFSF10
ICAM1	TREM1
ICAM1	TLR2
ICAM1	S100A9
ICAM1	KLF4
ICAM1	TSLP
ICAM1	PTX3

ICAM1	PGF
ICAM1	PLAUR
ICAM1	SPP1
ICAM1	NLRP3
ICAM1	PPARG
ICAM1	JUN
ICAM1	PTGS2
ICAM1	PECAM1
ICAM1	IL6
ICAM1	MUC1
IFI27	TNFSF10
IFI27	NR4A1
IL18R1	TSLP
IL18R1	IL6
IL6	NFKBIA
IL6	PANX1
IL6	TNFSF10
IL6	TREM1
IL6	TLR2
IL6	PPARG
IL6	PTX3
IL6	TACR1
IL6	MLKL
IL6	NLRP6
IL6	NLRP3
IL6	PLAUR
IL6	TSLP
IL6	PTGS2
IL6	S100A9
IL6	JUN
IL6	TXN
IL6	KLF4
IL6	SPP1
IL6	NLRC4
IL6	PGF
IL6	NR4A1
IL6	PECAM1

IL6	MUC1
JUN	NFKBIA
JUN	TNFSF10
JUN	TLR2
JUN	PPARG
JUN	MELK
JUN	MLKL
JUN	NLRP3
JUN	PTGS2
JUN	PECAM1
JUN	SOX10
JUN	SPP1
JUN	MAP2K6
JUN	TXN
JUN	KLF4
JUN	MUC1
JUN	NR4A1
KLF4	TLR2
KLF4	PPARG
KLF4	PLAUR
KLF4	PTGS2
KLF4	NR4A1
KLF4	PECAM1
KLF4	MUC1
LDLR	TACR1
MAP2K6	TXN
MLKL	NFKBIA
MLKL	TNFSF10
MLKL	NLRC4
MLKL	NLRP3
MUC1	NFKBIA
MUC1	TLR2
MUC1	PPARG
MUC1	PTGS2
MUC1	SPP1
MUC1	PECAM1
NFKBIA	TXN

NFKBIA	TNFSF10
NFKBIA	PECAM1
NFKBIA	PLAUR
NFKBIA	PPARG
NFKBIA	NLRP3
NFKBIA	TLR2
NFKBIA	PTGS2
NLRC4	PANX1
NLRC4	TLR2
NLRC4	NLRP6
NLRC4	NLRP3
NLRC4	PTGS2
NLRP3	PANX1
NLRP3	TREM1
NLRP3	TLR2
NLRP3	PPARG
NLRP3	NLRP6
NLRP3	PTGS2
NLRP3	TXN
NLRP6	TLR2
NR4A1	PPARG
NR4A1	PTGS2
PECAM1	TLR2
PECAM1	PPARG
PECAM1	PLAUR
PECAM1	PTGS2
PECAM1	S100A9
PECAM1	SPP1
PECAM1	SOX10
PECAM1	PGF
PGF	SPP1
PLAUR	TREM1
PLAUR	SPP1
PLAUR	PTGS2
PPARG	TLR2
PPARG	TXN
PPARG	SPP1

PPARG	PTGS2
PTGS2	TNFSF10
PTGS2	TREM1
PTGS2	TLR2
PTGS2	PTX3
PTGS2	TXN
PTGS2	SPP1
PTX3	TLR2
PTX3	SPP1
S100A9	TREM1
S100A9	TLR2
S100A9	SPP1
SPP1	TLR2
TACR1	TSLP
TLR2	TNFSF10
TLR2	TREM1
TLR2	TSLP