

基于生物信息学识别和分析慢性鼻窦炎新的生物标志物

刘 聪¹, 毛春鹏², 陈银忠^{3*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明

³大理大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 云南 大理

收稿日期: 2025年5月26日; 录用日期: 2025年6月25日; 发布日期: 2025年7月4日

摘 要

目的: 采用生物信息学方法系统筛选慢性鼻窦炎(CRS)的新型治疗靶点。方法: 从GEO数据库获取GSE36830、GSE179265和GSE136825三个独立数据集, 分别对其进行差异表达分析并得到差异表达基因(DEGs), 对DEGs进行GO功能注释和KEGG通路富集分析, 整合Cytoscape软件的cytoHubba插件和加权基因共表达网络(WGCNA)分析筛选关键基因, 在GSE136825数据集中验证关键基因的表达情况。结果: 三个数据集分别鉴定出428、1896和1263个DEGs, 富集分析表示这些基因显著富集于免疫相关通路。WGCNA分析确定蓝绿色模块(turquoise module)与CRS相关性最高, 筛选出7个核心基因: CD209、CD86、CSF1R、IL2RA、ITGAM、SIGLEC1和CD33。结论: CD209、CD86、CSF1R、IL2RA、ITGAM、SIGLEC1参与了CRS疾病的发病机制, 且CD209、IL2RA、SIGLEC1具有作为CRS诊断标志物和靶向治疗靶点的潜力, 为CRS的诊断标志物和治疗靶点。

关键词

慢性鼻窦炎, 生物标志物, 治疗靶点, 生物信息学, GEO数据库, 差异表达基因, 加权基因共表达网络分析

Identification and Analysis of Novel Biomarkers for Chronic Sinusitis Based on Bioinformatics

Cong Liu¹, Chunpeng Mao², Yinzhong Chen^{3*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 刘聪, 毛春鹏, 陈银忠. 基于生物信息学识别和分析慢性鼻窦炎新的生物标志物[J]. 生物医学, 2025, 15(4): 665-680. DOI: 10.12677/hjbm.2025.154074

³Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: May 16th, 2025; accepted: Jun. 25th, 2025; published: Jul. 4th, 2025

Abstract

Objective: To systematically identify novel therapeutic targets for chronic rhinosinusitis (CRS) using bioinformatics approaches. **Methods:** Three independent datasets (GSE36830, GSE179265, and GSE136825) were obtained from the GEO database. Differential expression analysis was performed to identify differentially expressed genes (DEGs). Functional annotation (GO) and pathway enrichment (KEGG) analyses were conducted on the DEGs. Key genes were screened by integrating the cytoHubba plugin in Cytoscape and weighted gene co-expression network analysis (WGCNA). The expression patterns of key genes were validated in the GSE136825 dataset. **Results:** A total of 428, 1896, and 1263 DEGs were identified in the three datasets, respectively. Enrichment analysis revealed that these genes were significantly associated with immune-related pathways. WGCNA identified the turquoise module as the most correlated with CRS, leading to the selection of 7 core genes: CD209, CD86, CSF1R, IL2RA, ITGAM, SIGLEC1, and CD33. **Conclusion:** CD209, CD86, CSF1R, IL2RA, ITGAM, and SIGLEC1 are involved in the pathogenesis of CRS. CD209, IL2RA, and SIGLEC1 show potential as diagnostic biomarkers and targeted therapeutic candidates for CRS.

Keywords

Chronic Rhinosinusitis, Biomarker, Therapeutic Target, Bioinformatics, GEO Database, DEGs, WGCNA

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. 引言

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种以鼻腔和鼻窦粘膜的慢性炎症性疾病(病程超过 3 个月)为特征的异质性疾病,病因和病理生理机制复杂,不仅涉及微生物和纤毛屏障功能,还与解剖、免疫、幽门螺旋杆菌感染等因素密不可分。根据病理特征可分为不伴息肉的慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)和息肉的慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)。流行病学调查显示 CRS 的全球患病率估计为 5%~15% [1],在西方国家发病率达 11%~12%,在我国发病率也有 2.2%~8%。该病典型临床表现为持续性鼻塞,脓性鼻分泌物及头痛等,严重者还会产生睡眠障碍、焦虑等心理问题[2]。CRS 与下呼吸道疾病关系密切,其致病菌可从鼻窦部蔓延迁移至肺等地方[3],提示其作为系统性气道疾病的重要组成部分。

目前,功能性鼻内镜手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)联合糖皮质激素使用[4]。但 FESS 术后 1 年的复发率为 38%,术后长期复发率高达 78.9% [5] [6]。因此针对鼻息肉的治疗仍然具有挑战性。生物制剂的应用虽然取得的效果好,但其价格昂贵,治疗时间长且有过敏的风险,而噬菌体疗法虽然价格便宜,操作方便,但伦理审查严格以及远期预后不明,且有机会触发免疫反应,使他们应用有限[7]-[9]。

究其根本原因,是目前对 CRS 的发病机制的认识仍然不足。因此,探讨 CRS 的发病机制,寻找新的

治疗靶点和药物迫在眉睫。在过去的几十年里，人们对 CRS 的机制已有了很大的进展，但对 CRS 发病机制的理解仍有待扩展。

生物信息学方法是探索疾病的新型生物标志物和治疗靶标的非常重要和有用的方法。本研究通过整合多组数据与生物信息学分析，旨在筛选与验证 CRS 新的生物标志物，以及为开发 CRS 新的治疗靶点提供理论依据，弥补现有治疗策略的不足。

2. 材料与方法

2.1. 数据获取及处理

从美国国家生物技术信息中心(NCBI)的基因表达综合数据库(GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 根据主题词检索和限定人类基因数据集以及如癌症等相关排除标准, 最终纳入 3 个符合标准的数据集: GSE36830 [10]、GSE179265 [11]、GSE136825 [12]。GSE36830 为基于 GPL570 平台的芯片数据, 由 6 个正常对照组和 18 个鼻窦炎组组成; GSE179265 和 GSE136825 是分别基于 GPL24676、GPL20301 平台的高通量(RNA-seq)数据。其中, GSE179265 由 7 个正常对照组和 17 个鼻窦炎组组成, 而 GSE136825 包括 28 个正常对照组和 75 个鼻窦炎组。使用 GEOquery 包下载芯片数据的相关信息, 同时下载人类基因组注释文件 Human.GRCh38.p13.annot, 对 RNA-seq 数据进行 TPM 标准化。在剔除低表达基因后, 用 tidyverse 包进行数据处理。若一个探针对应多个基因名, 则保留第一个基因名。对于重复的基因, 取其平均值。数据清洗用基于 R (4.3.2 版本)的 RStudio (版本为 2024.09.0 + 375)软件完成。

2.2. 差异分析

对三组数据分别作差异分析。芯片数据及 RNA-seq 数据分别用 limma 包和 edgeR 包筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)进行下一步分析。对 GSE36830 的筛选标准为显著性阈值(P.Value) < 0.05 且表达量变化(|logFC|) ≥ 1。对于 GSE179265 和 GSE136825, FDR < 0.01 且|logFC| ≥ 1.5 和 FDR < 0.01 且|logFC| ≥ 1 分别为两组数据差异基因的特征。且根据 logFC 的值为上调和下调基因, 对每组数据分别生成上下调基因列表, 用于后续功能分析和可视化。ggpubr 包、ggthemes 包用于上下调基因的可视化。数据集的热图根据筛选标准, 从上调和下调基因中各挑选 30 个基因用 pheatmap 包绘制。

2.3. 富集分析

用 clusterProfiler 包对差异基因进行基因本体论(Gene Ontology, GO)、京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。其中 GO 包括生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)。ggplot2 包对 $p < 0.05$ 的结果可视化, 即对 GO 富集结果以条形图的形式展现显著性最高的前 8 个条目, 以气泡图的形式展示 KEGG 分析结果前二十条最显著的通路。

2.4. 加权基因共表达网络(WGCNA)分析

基于 GSE179265 数据集表达矩阵, 使用 WGCNA 包筛选表达量绝对偏差最大的前 5000 个高变异基因用于网络构建, 采用无尺度拓扑标准确定最佳软阈值为 4, 计算各模块特征基因(ME)与 CRS 的相关性, 对模块中与 CRS 相关性(相关系数 r)最高且 p 值 < 0.05 的模块重点关注, 挑选出其中的基因, 以模块成员度(Module Membership, MM) > 0.8 和基因显著性(Gene Significance, GS) > 0.2 为标准, 同时满足 MM 和 GS 标准的基因即为 module_gene, 若其在矩阵中同样差异表达, 则定义为关键基因(hub gene)。

2.5. PPI 蛋白网络制作

将 GSE36830 的差异基因输入 String 数据库(<https://string-db.org/>), 设定置信度阈值(score cutoff)为 0.4,

获取蛋白质相互作用关系数据。使用 Cytoscape (3.10.3 版本)加载 STRING 生成的互作网络文件, 安装并运行 cytoHubba 插件, 通过 MCC 算法, 提取评分靠前的 10 个基因作为其关键基因(hub gene)。

2.6. 新标志物的确定

用 VennDiagram 包对 GSE179265 的 module_gene 与 DEGs 取交集, 得到该数据集的关键基因(hub_gene), 进一步将 GSE179265hub_gene 与 GSE36830 的 hub_gene 取交集, 鉴定共同关键基因(co_hub_gene)。最后, 用独立数据集(GSE136825)验证 co_hub_gene 的表达情况, 筛选同时满足 $|\log FC| \geq 1$ 且 $FDR < 0.05$ 的基因为候选生物标志物。通过在火山图上标记基因展示验证结果。

3. 结果

3.1. 差异分析

差异表达分析显示, 三个数据集分别鉴定出 428 (GSE36830)、1896 (GSE179265)和 1263 (GSE136825) 个 DEGs。其中 GSE36830 以下调基因(292 个)为主(68.2%), 而 GSE179265 和 GSE136825 中上调基因(1068 个和 725 个)占比略高(56.3%和 57.4%)。如图 1、图 2、图 3 所示, 分别以火山图和热图展示了 GSE36830、GSE179265 和 GSE136825 差异基因分布和前 60 个显著 DEGs 的样本间表达模式。

3.2. 富集分析

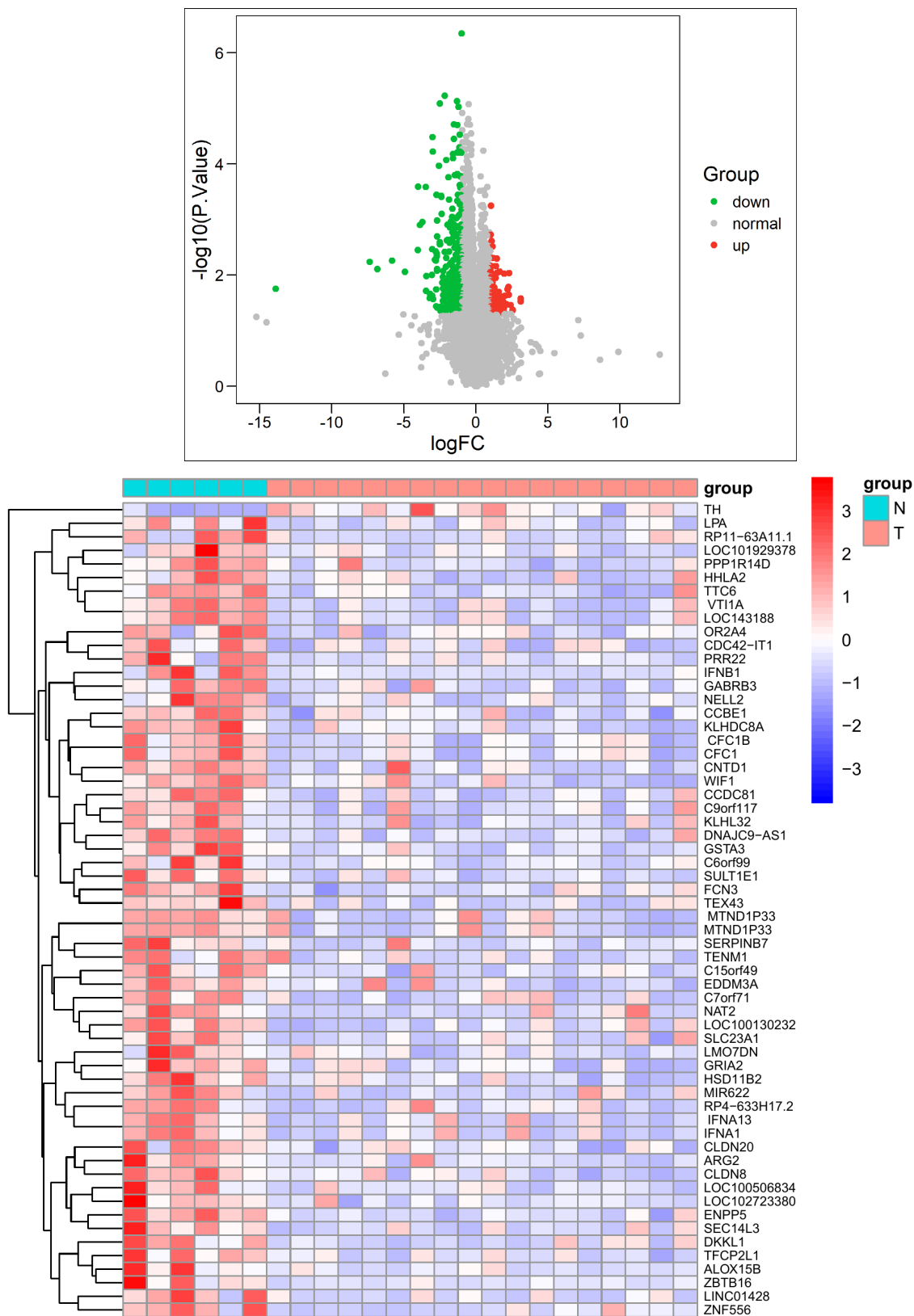
如图 4 所示, 在 GSE36830 中, GO 功能富集分析结果显示, BP 中差异基因显著富集于免疫细胞活化与迁移相关通路, 包括白细胞细胞间黏附调控(GO:0002696)、细胞激活的正调控(GO:0050867)、细胞间黏附调控(GO:0022407); CC 包括质膜外侧(GO:0009897)、胶原蛋白胞外基质(GO:0062023); MF 包括丝氨酸水解酶活性(GO:0017171)、丝氨酸型肽酶活性(GO:0008236); KEGG 通路分析结果显示 DEGs 与造血细胞谱系(hsa04640)、神经活性配体 - 受体相互作用(hsa04080)有关。

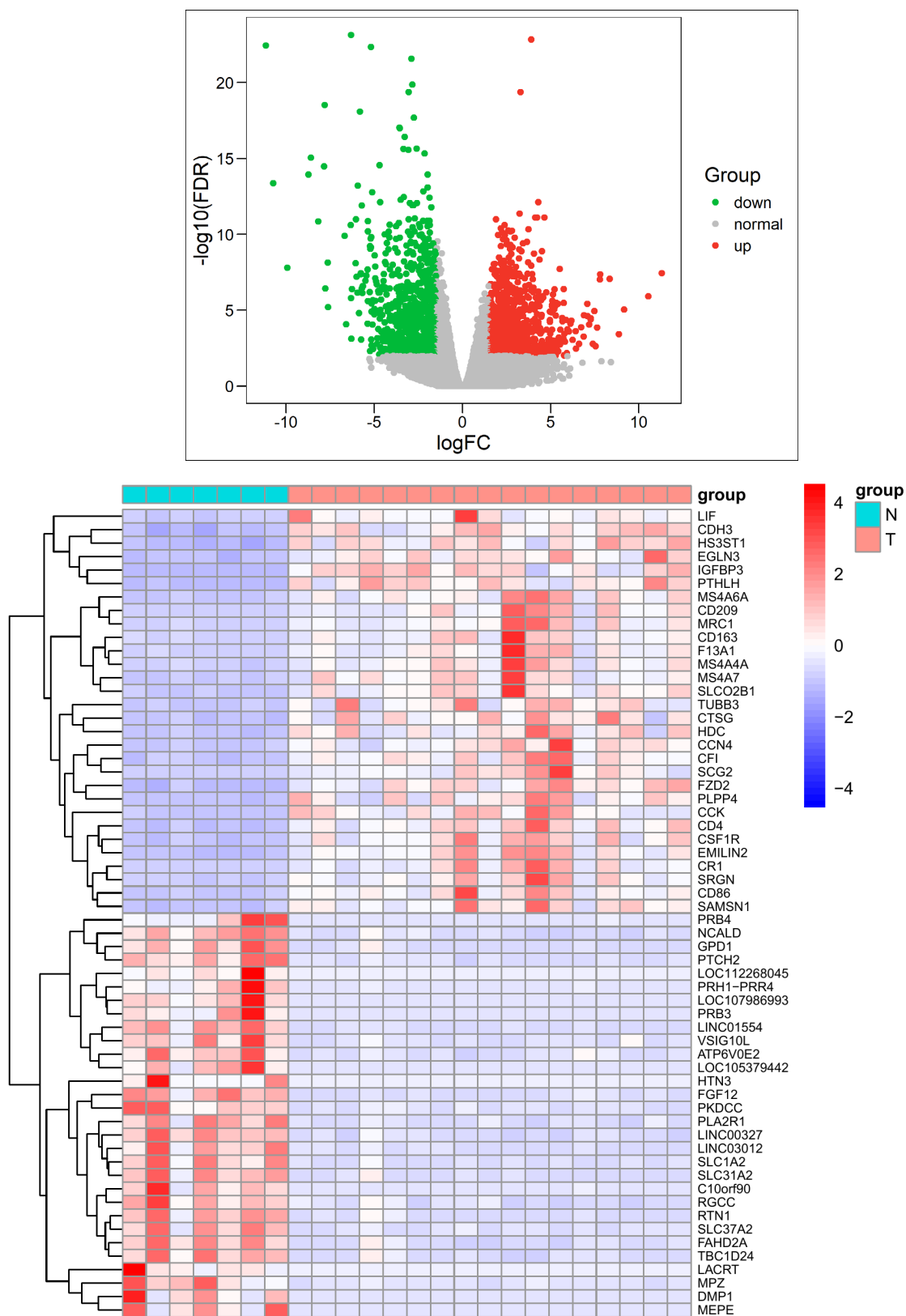
如图 5 所示, 在 GSE179265 中, GO 功能富集分析结果显示, BP 包括白细胞介导免疫(GO:0002443)、基于免疫球蛋白超家族域体细胞重组的适应性免疫应答(GO:0002460); CC 包括免疫球蛋白复合物(GO:0019814)、质膜外侧(GO:0009897); MF 包括抗原结合(GO:0003823)、碳水化合物结合(GO:0030246)。KEGG 通路分析结果显示其与细胞因子 - 细胞因子受体相互作用(hsa04060)、神经活性配体 - 受体相互作用(hsa04080)有关。

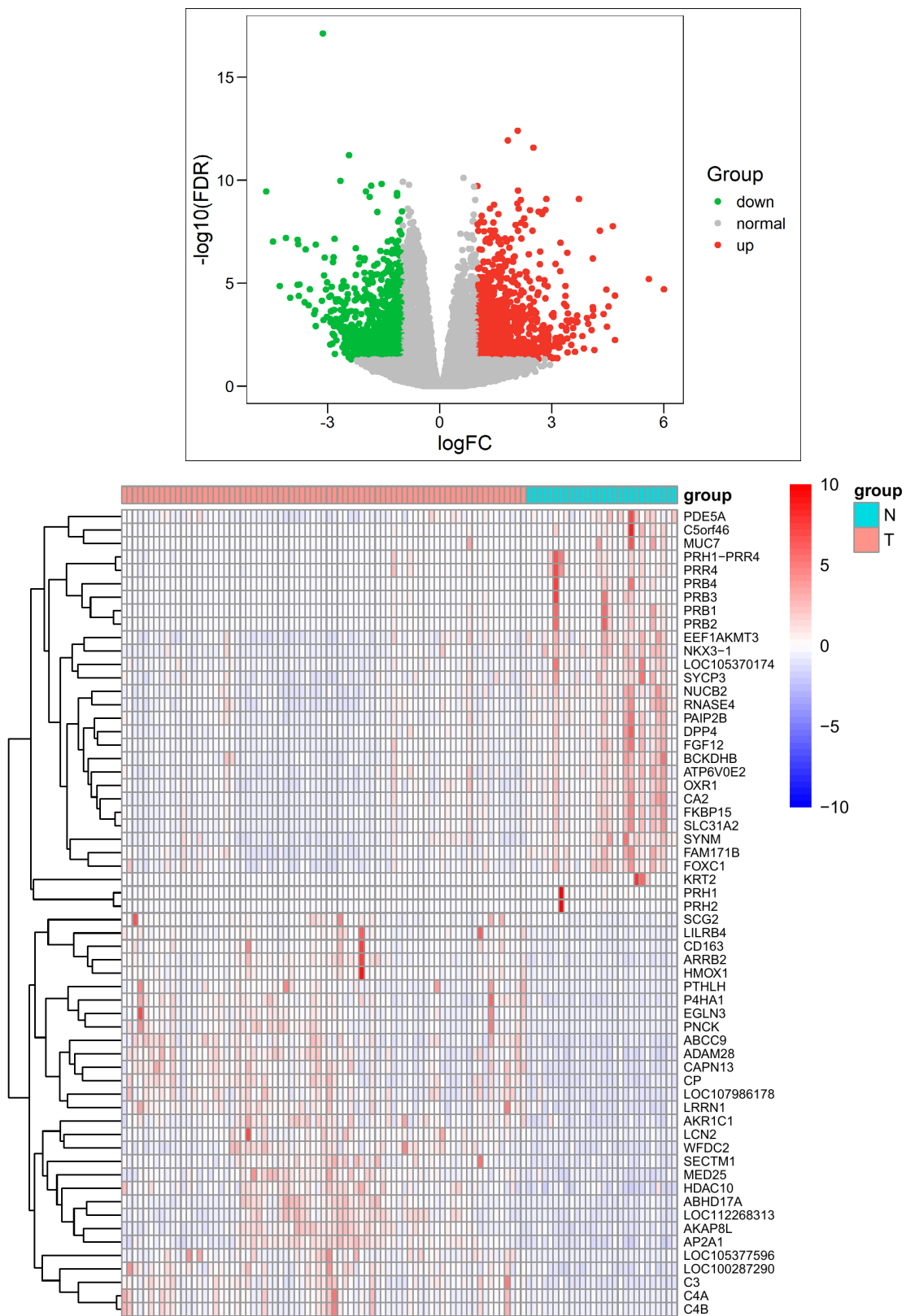
如图 6 所示, 在 GSE136825 中, GO 功能富集分析结果显示, BP 包括白细胞介导免疫(GO:0002443)、趋化作用(GO:0006935); CC 包括胶原蛋白胞外基质(GO:0062023)、质膜外侧(GO:0009897); MF 包括碳水化合物结合(GO:0030246)、酶抑制活性(GO:0004857)。KEGG 通路分析结果显示其与细胞因子 - 细胞因子受体相互作用(hsa04060)、神经活性配体 - 受体相互作用(hsa04080)有关。

3.3. WGCNA 分析

采用软阈值 4 构建共表达网络, 共鉴定出 8 个与 CRS 相关的基因模块, 簇状树突图、模块与两组的相关性图如图 7 所示, 其中显著正相关模块为蓝绿色模块($r = 0.89, P < 0.05$)、黑色模块($r = 0.65, P < 0.05$)、棕色模块($r = 0.68, P < 0.05$); 显著负相关模块为绿色模块($r = -0.81, P < 0.05$); 边缘相关模块为蓝色模块($r = 0.48, P = 0.02$); 无显著相关性模块有黄色模块($r = 0.22, P = 0.3$)、红色模块($r = 0.14, P = 0.5$)和灰色模块($r = -0.28, P = 0.2$)。因此, 挑选相关性最高的模块为蓝绿色模块及基因为核心研究对象。模块 MM 和 GS 相关性如图 8 所示。







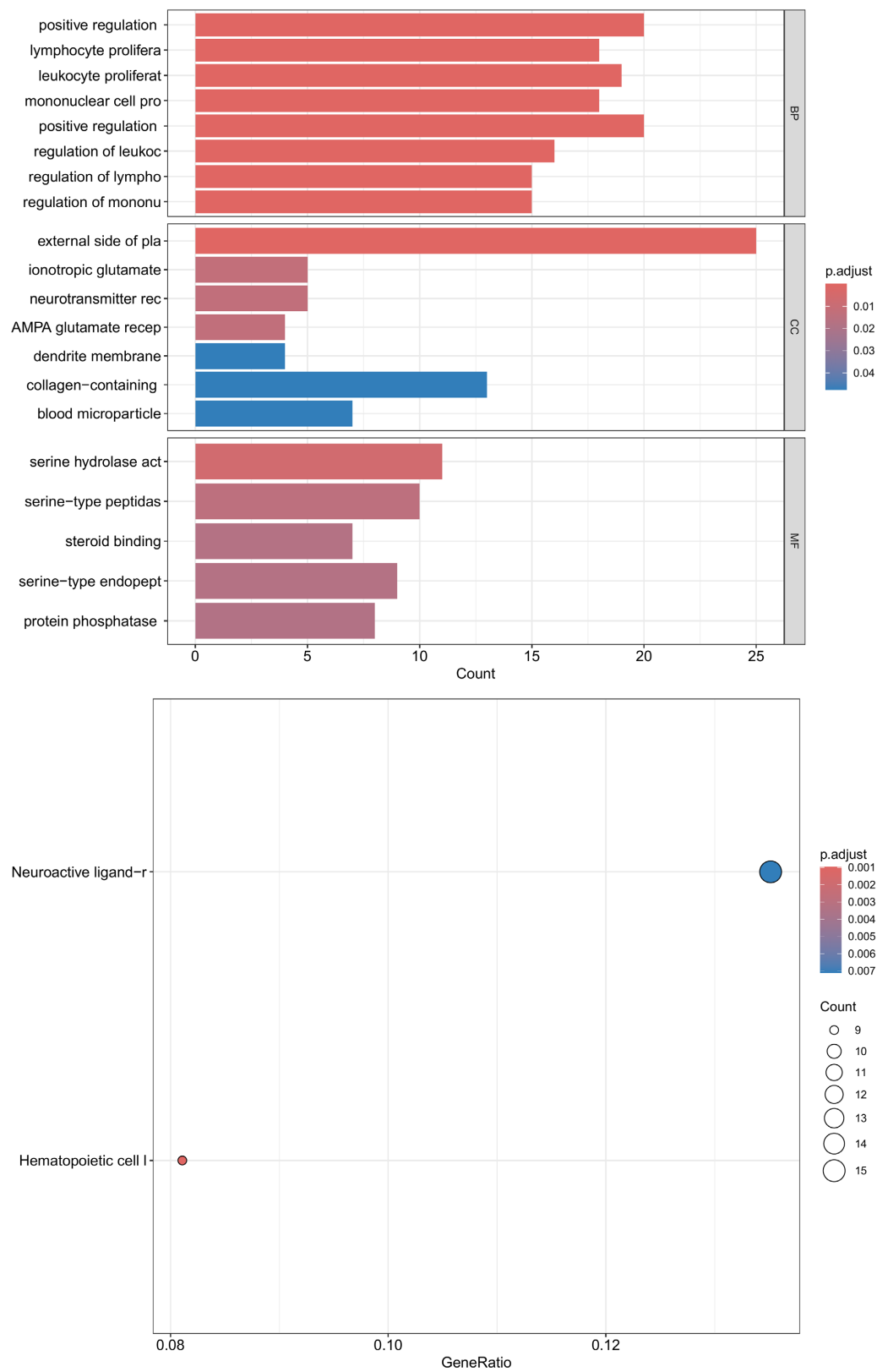


Figure 4. Enrichment analysis bar chart and bubble chart of GSE36830

图 4. GSE36830 的富集分析条形图 and 气泡图

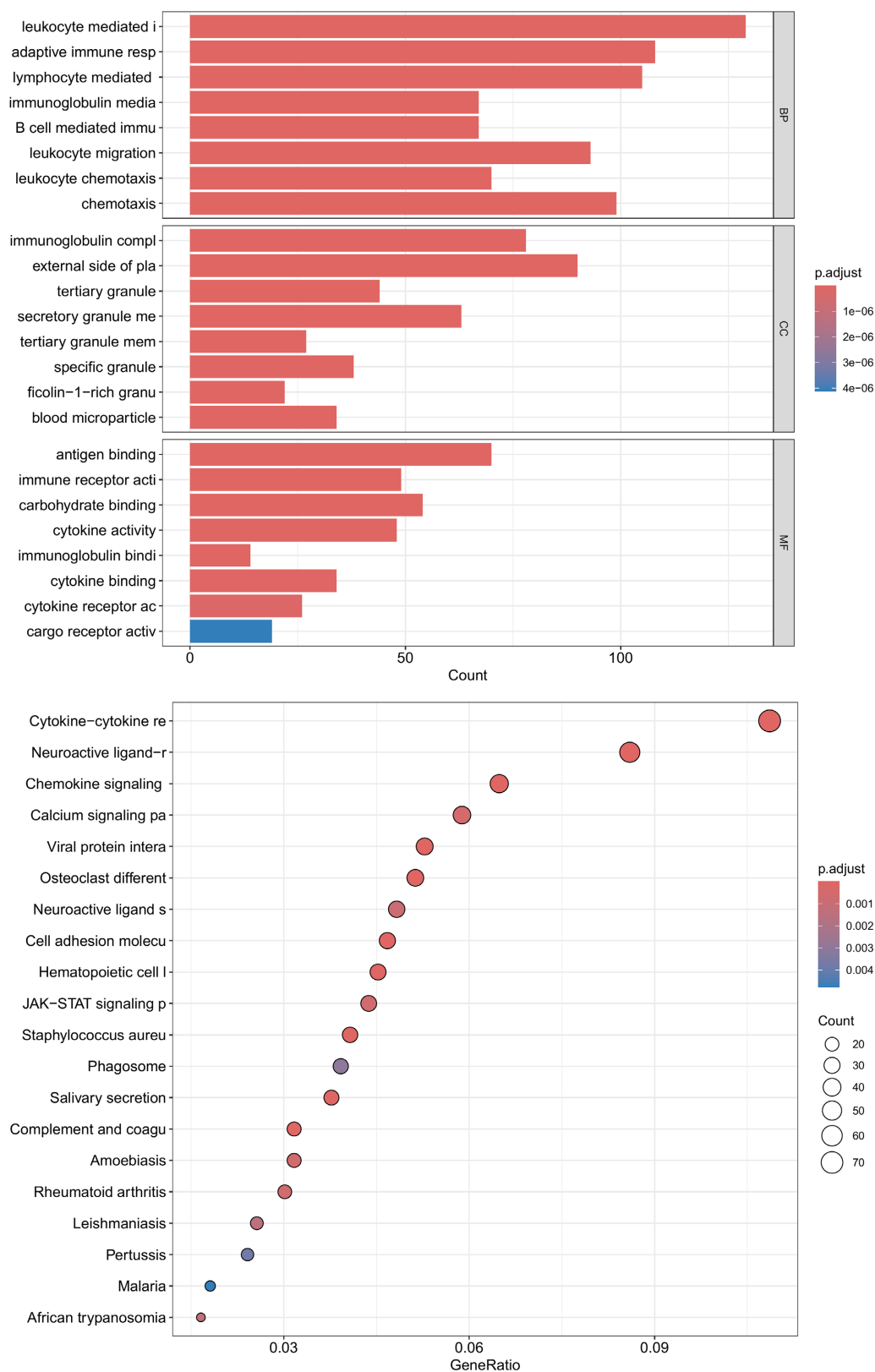


Figure 5. Enrichment analysis bar chart and bubble chart of GSE179265

图 5. GSE179265 的富集分析条形图和气泡图

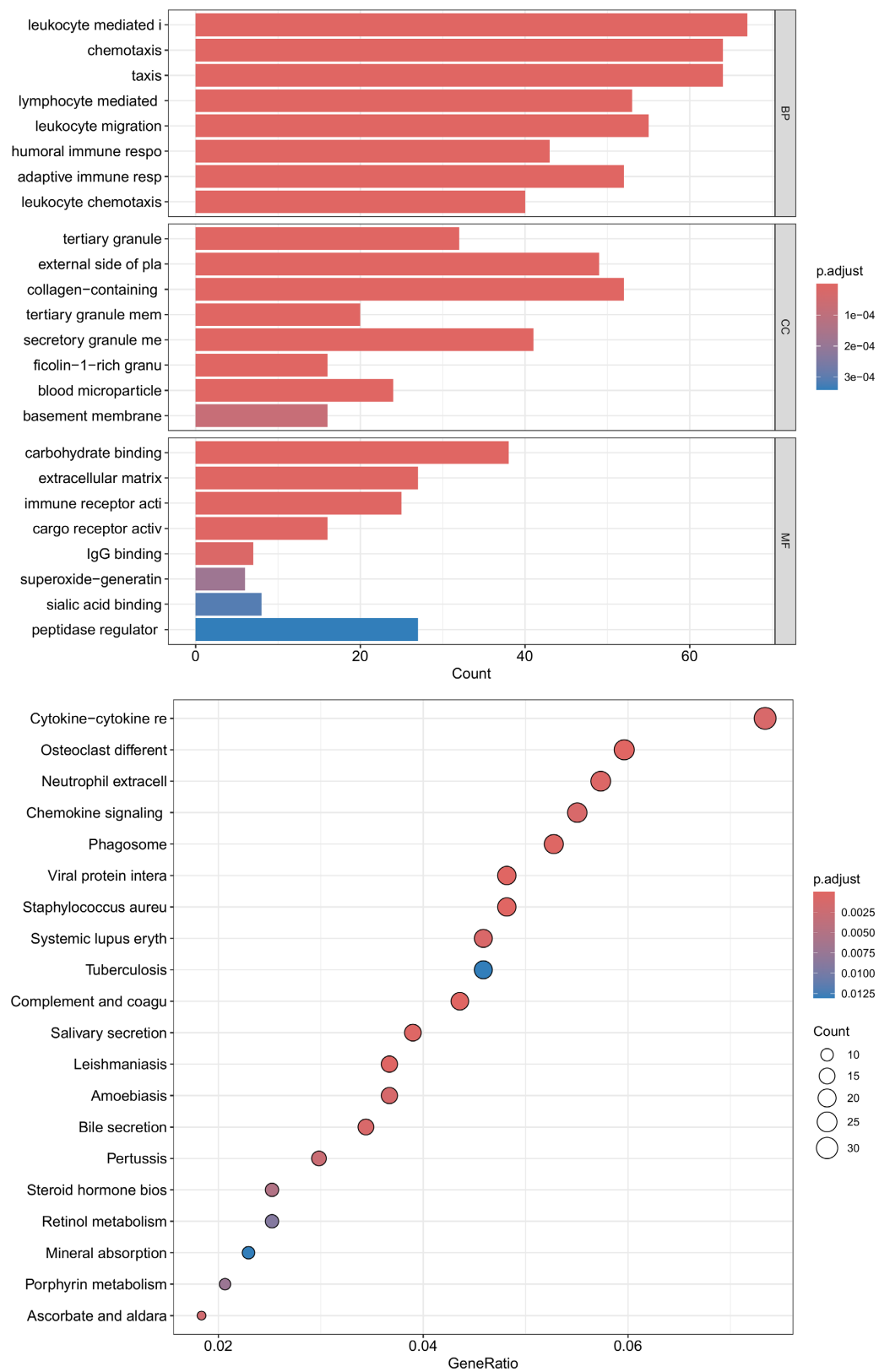


Figure 6. Enrichment analysis bar chart and bubble chart of GSE136825

图 6. GSE136825 的富集分析条形图和气泡图

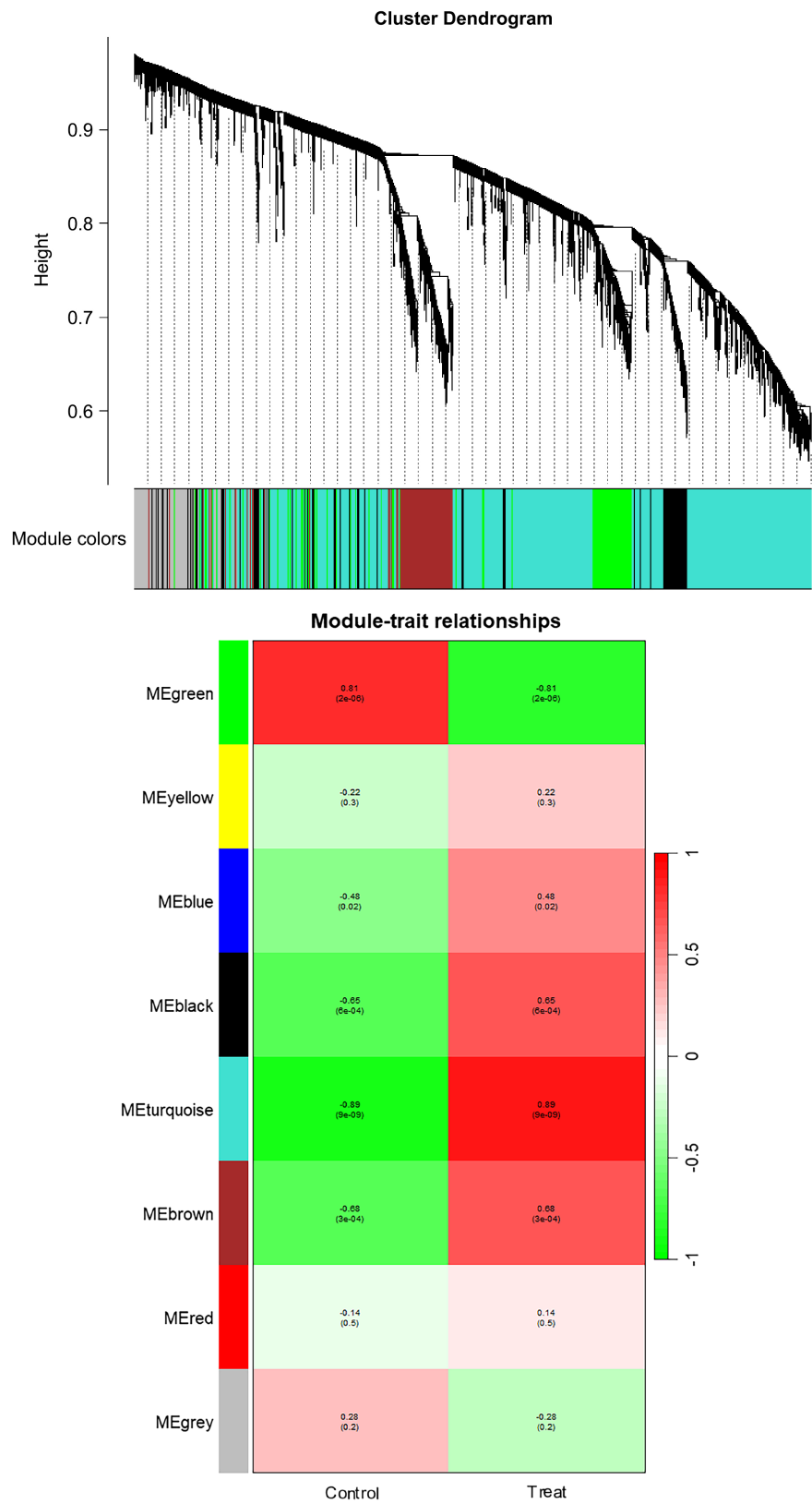


Figure 7. Clustered dendrogram and module correlation plot of GSE179265
图 7. GSE179265 簇状树突图和模块的相关性图

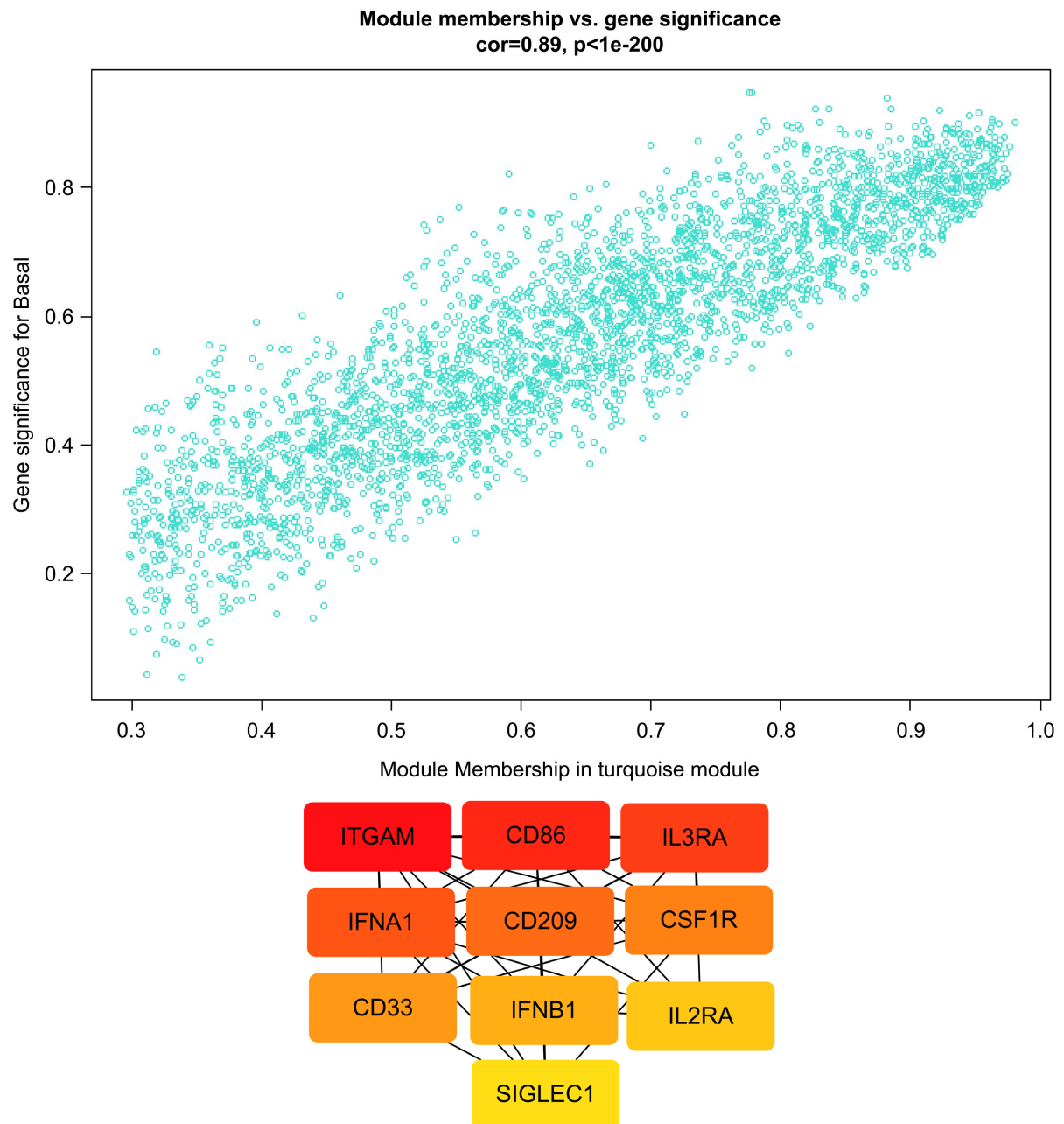


Figure 8. MM and GS Correlation with GSE36830 hub_gene

图 8. MM 和 GS 相关性与 GSE36830hub_gene

3.4. PPI 蛋白网络制作

如图 8 所示，通过 Cytoscape 的 cytoHubba 插件筛选 PPI 网络中的核心基因，最终鉴定出以下 10 个关键基因(hub_gene)，分别是 ITGAM、CD86、IL3RA、IFNA1、CD209、CSF1R、CD33、IFNB1、IL2RA、SIGLEC1。

3.5. 新标志物的确定

通过图 9 的韦恩图发现，GSE179265 差异表达基因 DEGs 与 WGCNA 模块基因 module_gene 存在

559 个关键基因(GSE179265hub_gene)。进一步与 GSE36830 的 hub_gene 取交集, 获得 7 个共同关键基因(co_hub_gene), 分别为 CD209、CD86、CSF1R、IL2RA、ITGAM、SIGLEC1 和 CD33。如图 10 所示, 在独立数据集验证可见, 除 CD33 外, 其余 6 个基因均呈显著性表达($|\log FC| \geq 1$, $FDR < 0.01$)。

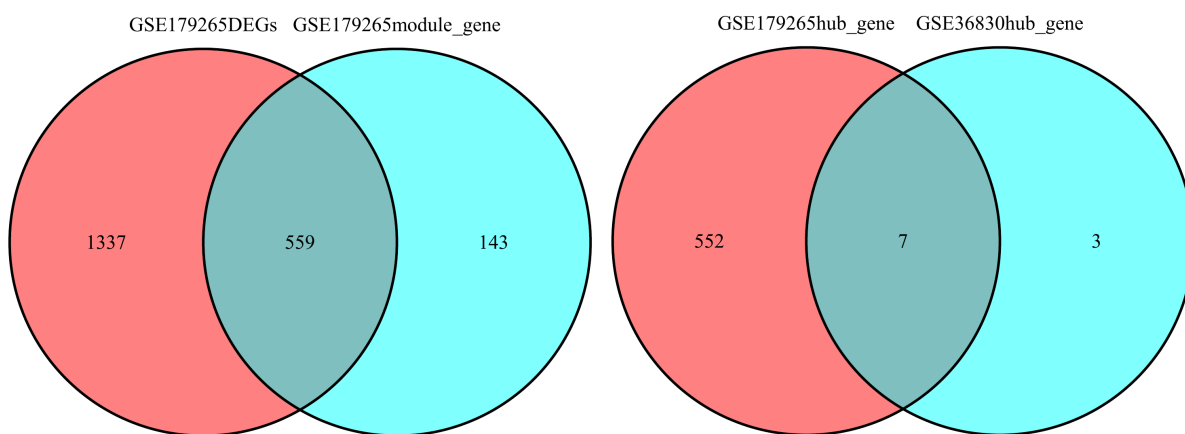


Figure 9. Identification of co_hub_gene

图 9. co_hub_gene 的鉴定

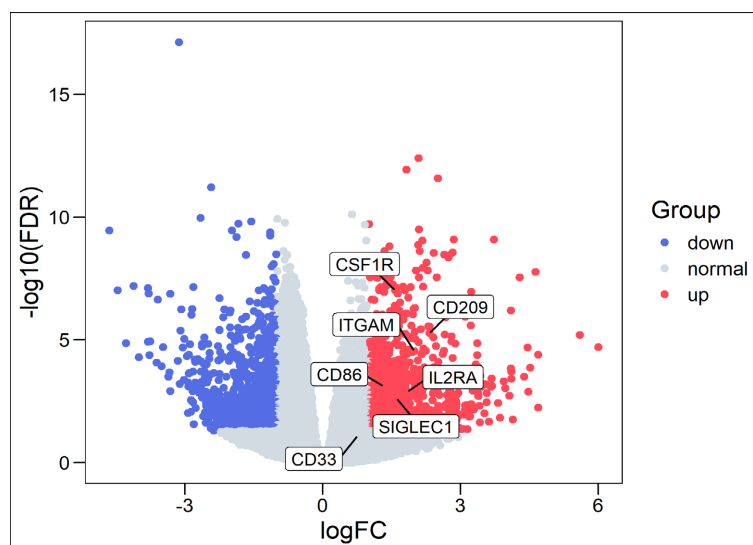


Figure 10. Validation of key gene significance using an independent dataset

图 10. 独立数据集验证关键基因显著性

4. 讨论

CRS 作为耳鼻咽喉头颈外科领域的常见炎症性疾病, 是一种常见的鼻腔和鼻窦黏膜长期炎症。其发病机制尚不清楚, 可能与免疫失衡、微生物、遗传等有关。该病不仅全球患病率高, 且术后复发率可达 78.9%, 导致显著的医疗负担与患者生活质量下降。因此, 基于本研究发现的新型生物标志物(CD209、SIGLEC1、IL2RA), 对实现 CRS 精准诊断及治疗具有重要意义。

在本研究中, 富集分析结果显示三个数据集均显著富集于“神经活性配体 - 受体相互作用”(hsa04080)和质膜外侧(GO:0009897), 提示神经 - 免疫调控可能是 CRS 的关键机制且证明了免疫受体介导的细胞表

面信号传导的重要性。

本研究通过多数据集交叉分析(GSE179265、GSE36830 和 GSE136825)和 WGCNA 共表达网络,系统筛选出与慢性鼻窦炎(CRS)相关的关键基因模块和 hub 基因: CD209、CD86、CSF1R、IL2RA、ITGAM、SIGLEC1。

其中 CD86、CSF1R 和 ITGAM 已被既往研究报道[13],因此,最终鉴定出 CD209、IL2RA 和 SIGLEC1 作为 CRS 的新型生物标志物。

CD209 (又称 DC-SIGN, 全称 DC-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin), 编码一种 C 型凝集素受体, 在细胞粘附和病原体识别中发挥作用, 其属于 II 型跨膜蛋白, 具有病原体识别、炎症调节等作用[14][15]。此外, rs657152-A 基因变异与 CD209 高表达相关[16], 可增强 HIV、SARS-CoV-2 等病毒的侵入效率。在 COVID-19 重症患者中, CD209 可能通过结合病毒刺突蛋白促进免疫逃逸[17][18]。Hottz [19]和 Yu [20]等发现, CD209 介导幽门螺杆菌(HP)进入树突状细胞, 影响树突状细胞的成熟, 使免疫应答削弱, 促进慢性感染。因此, CD209 作为 C 型凝集素受体, 可能通过结合鼻窦炎相关病原体(如细菌、病毒等), 促进其侵入树突状细胞、巨噬细胞, 导致病原体不受免疫监视, 从而引发持续性感染。

IL2RA (又名 CD25, 全称 Interleukin-2 receptor subunit alpha), 基因编码白细胞介素-2 (IL-2)受体的 α 亚基, 是构成高亲和力 IL-2 受体的组成部分。作为调节性 T 细胞(Treg 细胞)的特异性表面标志物, CD25 在 T 细胞免疫调控中具有核心作用, 其异常表达与感染和自身免疫性疾病密切相关[21][22]。江莉等[23]发现, CD25 在儿童 EBV 相关性噬血细胞综合征(EBV-HLH)患儿中高表达, 提示其异常激活免疫系统。此外, CD25 还参与 Tregs 调节性 T 细胞的发育和免疫调节[24]。作为调节性 T 细胞(Treg 细胞)的特异性表面标志物, IL2RA 对 Tregs 的发育和维持至关重要。因此, 若 IL2RA 表达下调或功能异常, 导致 Tregs 减少或功能障碍, 可能促进一些炎症因子的释放, 从而引发鼻窦黏膜的炎症反应。

SIGLEC1 (又名 CD169 或 Siglec-1)属于唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglec)家族, 主要表达于巨噬细胞亚群及部分树突细胞, 可与乳腺癌细胞表面黏蛋白 1 (MUC1)互相作用而影响肿瘤微环境[25]。在病毒感染时通过 IFN-JAK-STAT1 通路上调表达[26], 增强抗病毒防御。而且它不含免疫受体酪氨酸抑制基序[27], 提示其功能不依赖经典抑制性信号通路。此外, CD169 是一种唾液酸识别蛋白[28], 可以特异性识别唾液酸化修饰的蛋白, 维持稳态。因此, CD169 可能通过识别 CRS 致病菌表面的唾液酸结合免疫球蛋白, 抑制过度的免疫反应, 但当这种平衡被破坏时, 可能会导致持续感染。此外, 高表达的 CD169 可使病毒通过 IFN-JAK-STAT1 通路增强巨噬细胞和树突细胞的抗病毒能力, 但当通路被过度激活时, 可能导致炎症因子释放, 加剧黏膜损伤。

尽管目前缺乏针对 CD209、IL2RA、SIGLEC1 的诊断特异性的研究, 但可结合其免疫调控以及 CRS 的发病机制, 可通过基因检测、蛋白表达分析等实验评估其潜在价值。未来可结合临床样本, 验证这些基因成为鼻窦炎新的生物标志物。

5. 结论

本研究基于 GSE179265、GSE36830 和 GSE136825 数据集的整合分析, 鉴定出 CD209 (DC-SIGN)、IL2RA (CD25)和 SIGLEC1 (CD169)三个新型生物标志物。这些发现不仅完善了对 CRS 的免疫机制认识, 更重要的是为临床诊断及治疗提供了新的思路。未来研究需通过多中心临床队列验证这些标志物的特异性, 并开发相应的靶向治疗策略。

参考文献

- [1] Szaleniec, J., Górski, A., Szaleniec, M., Międzybrodzki, R., Weber-Dąbrowska, B., Stręk, P., *et al.* (2017) Can Phage

- Therapy Solve the Problem of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis? *Future Microbiology*, **12**, 1427-1442. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0073>
- [2] Kim, J., Ko, I., Kim, M.S., Kim, D.W., Cho, B. and Kim, D. (2020) Relationship of Chronic Rhinosinusitis with Asthma, Myocardial Infarction, Stroke, Anxiety, and Depression. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 721-727.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.001>
 - [3] Waters, E.M., Neill, D.R., Kaman, B., Sahota, J.S., Clokie, M.R.J., Winstanley, C., *et al.* (2017) Phage Therapy Is Highly Effective against Chronic Lung Infections With *Pseudomonas Aeruginosa*. *Thorax*, **72**, 666-667. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209265>
 - [4] Okano, M., Kariya, S., Ohta, N., *et al.* (2015) Association and Management of Eosinophilic Inflammation in Upper and Lower Airways. *Allergology International*, **64**, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.01.004>
 - [5] Calus, L., Van Bruaene, N., Bosteels, C., Dejonckheere, S., Van Zele, T., Holtappels, G., *et al.* (2019) Twelve-Year Follow-up Study after Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Clinical and Translational Allergy*, **9**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0269-4>
 - [6] DeConde, A.S., Mace, J.C., Levy, J.M., Rudmik, L., Alt, J.A. and Smith, T.L. (2016) Prevalence of Polyp Recurrence after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *The Laryngoscope*, **127**, 550-555. <https://doi.org/10.1002/lary.26391>
 - [7] Bachert, C., Han, J.K., Wagenmann, M., Hosemann, W., Lee, S.E., Backer, V., *et al.* (2021) EUFOREA Expert Board Meeting on Uncontrolled Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSWNP) and Biologics: Definitions and Management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.013>
 - [8] Hopkins, C. (2019) Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *New England Journal of Medicine*, **381**, 55-63. <https://doi.org/10.1056/nejmcpl800215>
 - [9] Łusiak-Szelachowska, M., Żaczek, M., Weber-Dąbrowska, B., *et al.* (2014) Phage Neutralization by Sera of Patients Receiving Phage Therapy. *Viral Immunology*, **27**, 295-304. <https://doi.org/10.1089/vim.2013.0128>
 - [10] Stevens, W.W., Ocampo, C.J., Berdnikovs, S., Sakashita, M., Mahdavinia, M., Suh, L., *et al.* (2015) Cytokines in Chronic Rhinosinusitis. Role in Eosinophilia and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **192**, 682-694. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2278oc>
 - [11] Nakayama, T., Lee, I.T., Le, W., Tsunemi, Y., Borchard, N.A., Zarabanda, D., *et al.* (2022) Inflammatory Molecular Endotypes of Nasal Polyps Derived from White and Japanese Populations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **149**, 1296-1308.E6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.017>
 - [12] Peng, Y., Zi, X.X., Tian, T.F., *et al.* (2019) Whole-Transcriptome Sequencing Reveals Heightened Inflammation and Defective Host Defence Responses in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *European Respiratory Journal*, **54**, Article 1900732. <https://doi.org/10.1183/13993003.00732-2019>
 - [13] 贾忆莲, 聂佳妮, 王洪敏, 等. NCF2 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(4): 303-309.
 - [14] 祝旭清, 王国祥, 王建文, 等. 幽门螺杆菌感染患者外周血细胞因子的改变及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3878-3880.
 - [15] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E.J., Graham, D.Y., El-Omar, E.M., Miura, S., *et al.* (2015) Kyoto Global Consensus Report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, **64**, 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
 - [16] Aydiillo, T., Gonzalez-Reiche, A.S., Aslam, S., *et al.* (2020) Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2586-2588. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031670>
 - [17] Liu, P., Ridilla, M., Patel, P., Betts, L., Gallichotte, E., Shahidi, L., *et al.* (2017) Beyond Attachment: Roles of DC-SIGN in Dengue Virus Infection. *Traffic*, **18**, 218-231. <https://doi.org/10.1111/tra.12469>
 - [18] Noll, A.J., Yu, Y., Lasanajak, Y., Duska-McEwen, G., Buck, R.H., Smith, D.F., *et al.* (2016) Human DC-SIGN Binds Specific Human Milk Glycans. *Biochemical Journal*, **473**, 1343-1353. <https://doi.org/10.1042/bcj20160046>
 - [19] Hottz, E.D., Oliveira, M.F., Nunes, P.C.G., Nogueira, R.M.R., Valls-de-Souza, R., Da Poian, A.T., *et al.* (2013) Dengue Induces Platelet Activation, Mitochondrial Dysfunction and Cell Death through Mechanisms That Involve DC-SIGN and Caspases. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **11**, 951-962. <https://doi.org/10.1111/jth.12178>
 - [20] Yu, X., Vasiljevic, S., Mitchell, D.A., Crispin, M. and Scanlan, C.N. (2013) Dissecting the Molecular Mechanism of IVIG Therapy: The Interaction between Serum IgG and DC-SIGN Is Independent of Antibody Glycoform or Fc Domain. *Journal of Molecular Biology*, **425**, 1253-1258. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.02.006>
 - [21] Schwartz, A.M., Demin, D.E., Vorontsov, I.E., *et al.* (2017) Multiple Single Nucleotide Polymorphisms in the First Intron of the IL2RA Gene affect Transcription Factor Binding and Enhancer Activity. *Gene*, **602**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.11.032>
 - [22] Redler, S., Albert, F., Brockschmidt, F.F., *et al.* (2012) Investigation of Selected Cytokine Genes Suggests that *IL2RA*

- and the *TNF/LTA* Locus Are Risk Factors for Severe Alopecia Areata. *British Journal of Dermatology*, **167**, 1360-1365. <https://doi.org/10.1111/bjd.12004>
- [23] 江莉, 吴晓君, 黄俊彬, 等. IL2RA, IL-10 基因单核苷酸多态性与儿童 EBV-HLH 相关性的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 646-651.
- [24] Dhawan, M., Rabaan, A.A., Alwarthan, S., Alhajri, M., Halwani, M.A., Alshengeti, A., *et al.* (2023) Regulatory T Cells (Tregs) and COVID-19: Unveiling the Mechanisms, and Therapeutic Potentialities with a Special Focus on Long Covid. *Vaccines*, **11**, Article 699. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030699>
- [25] Hartnell, A., Steel, J., Turley, H., Jones, M., Jackson, D.G. and Crocker, P.R. (2001) Characterization of Human Sialoadhesin, a Sialic Acid Binding Receptor Expressed by Resident and Inflammatory Macrophage Populations. *Blood*, **97**, 288-296. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.1.288>
- [26] Zheng, Q., Hou, J., Zhou, Y., *et al.* (2015) Siglec1 Suppresses Antiviral Innate Immune Response by Inducing TBK1 Degradation via the Ubiquitin Ligase TRIM27. *Cell Research*, **25**, 1121-1136. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.108>
- [27] Qian, Y., Yang, T., Liang, H. and Deng, M. (2022) Myeloid Checkpoints for Cancer Immunotherapy. *Chinese Journal of Cancer Research*, **34**, 460-482. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.05.07>
- [28] Singh, R. and Choi, B.K. (2019) Siglec1-Expressing Subcapsular Sinus Macrophages Provide Soil for Melanoma Lymph Node Metastasis. *eLife*, **8**, e48916. <https://doi.org/10.7554/eLife.48916>