

· 论 著 ·

基于生物信息学分析对儿童克罗恩病核心发病基因预测及诊治意义*

王睿孜,薛福敏,于志丹,李小芹[△]

(郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院消化内科/郑州市儿童消化
疾病重点实验室,河南 郑州 450018)

[摘 要] **目的** 应用生物信息学方法筛选出儿童克罗恩病(PCD)的差异基因(DEGs),探讨 PCD 的致病机制,为 PCD 的诊疗提供潜在靶点。**方法** 从基因表达数据库(GEO)中获得健康对照和 PCD 患儿结肠组织的芯片数据库 GSE126124,通过基因分析表达工具(GEO₂R)筛选出 DEGs。然后利用 DAVID 数据库对 PCD 的 DEGs 进行基因本体(GO)分析及京都基因和基因组百科全书(KEGG)分析。应用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用网络(PPI),并通过 Cytoscape3. 9. 1 软件识别出前 24 个核心基因。最后在 GSE3365 基因芯片数据库中对核心基因进行表达量验证。**结果** 从 GSE126124 芯片数据库中发现共有 141 个 DEGs,其中 39 个上调,102 个下调。这些 DEGs 参与免疫调节、肠道适应性改变、肠道黏膜屏障功能变化等多种细胞活动和机体调节。PPI 共筛选出 24 个潜在核心基因,在验证数据库中均有明显的表达差异,其中兔 CXCL2 趋化因子配体 2(CXCL2)、白细胞介素(IL)-1 β 差异最为显著。**结论** 核心基因如 CXCL2、IL-1 β 等很可能是 PCD 致病的关键基因,可能会成为 PCD 诊治的潜在靶点。

[关键词] 儿童克罗恩病; 克罗恩病核心基因; GEO 芯片数据库; 生物信息学
DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 11. 001 **中图法分类号:**R725. 7
文章编号:1009-5519(2023)11-1801-08 **文献标识码:**A

Core genes prediction of pediatric Crohn's disease based on bioinformatics analysis and its significance of diagnosis and treatment*

WANG Ruizi, XUE Fumin, YU Zhidan, LI Xiaoqin[△]

(Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Department of Gastroenterology, Zhengzhou Children's Hospital/Zhengzhou Key Laboratory of Children's Digestive Diseases, Zhengzhou, Henan 450018, China)

[Abstract] **Objective** To screen out differential expressed genes (DEGs) of pediatric Crohn's disease (PCD) by bioinformatics method, and to explore the pathogenesis of PCD, so as to provide a potential target for the diagnosis and treatment of PCD. **Methods** The microarray database GSE126124 of colon tissue of healthy controls and children with PCD was obtained from the gene expression omnibus data base (GEO) and DEGs was screened by the gene expression omnibus data base to R (GEO₂R). Then, using the DAVID database, the DEGs of PCD was analyzed by the gene ontology (GO) and the Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG). The protein-protein interaction (PPI) was constructed using STRING database, and the first 24 core genes were identified by Cytoscape 3. 9. 1 software. Finally, the expression level of core genes was verified in GSE3365 gene chip database. **Results** A total of 141 DEGs were found in GSE126124 chip database, of which 39 were up-regulated and 102 were down-regulated. These DEGs were involved in immune regulation, intestinal adaptation, intestinal mucosal barrier function and other cellular activities and body regulation. A total of 24 potential core genes were screened from the PPI, and the expression differences were all significant in the validation databases, among which CXCL2 and IL-1 β were the most significant. **Conclusion** Core genes such as CXCL2 and IL-1 β are likely to be the the key genes of PCD, and may become potential targets for diagnosis and treatment of PCD.

[Key words] Pediatric Crohn's disease; Core gene of Crohn's disease; Gene expression omnibus chip database; Bioinformatics

* 基金项目:国家自然青年科学基金项目(81903330);河南省 2021 年科技发展规划项目(212102310037);2022 年度河南省医学科技攻关省部共建重点项目(SBGJ202102212)。

作者简介:王睿孜(1992—),硕士研究生,主要从事小儿消化系统疾病的研究。 [△] 通信作者, E-mail:lixiaoqinys@126. com。

克罗恩病(CD)是一种复杂的慢性非特异性炎症性疾病,受多种因素的影响,病变可呈透壁性、节段性、不对称性分布,常常累及末端回肠及其邻近结肠,甚至可累及整个消化道。近年来,随着人们生活方式的改变及环境因素的影响,我国 CD 的发病率及患病率均逐步提高,且呈低龄化趋势^[1-2]。儿童 CD(PCD)通常较成人 CD 疾病的累及范围更广泛、病情更重、不典型症状更多^[3-4],但 PCD 并不是成人 CD 的早期阶段,与成人 IBD 病因、症状等均有很大差异。然而,目前,关于 PCD 的病因尚未完全清楚,国际上普遍认为,其与环境因素、肠道菌群变化、遗传易感性及黏膜出现异常免疫反应和上皮屏障功能破坏有关^[3-4],其中免疫因素仍然是目前研究的热点。本研究旨在基于基因表达数据库(GEO)利用生物学信息方法来挖掘出 PCD 相关的差异基因(DEGs),分析其可能的免疫学功能并进行数据库分析验证,从而为 PCD 的临床诊治提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 一般材料 获取基因芯片数据集 以“Crohn’s disease”“Children”“Pediatric”为关键检索词,检索 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)。共检索到符合要求的 GSE126124 芯片数据库,所选数据库信息包含 37 例 PCD 和 20 例对照组即非 PCD 组(感染性结肠炎、功能性肠道疾病、幼年息肉)的结肠组织高通量基因数据,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 DEGs 筛选 以 $P<0.05$ 且 $\text{LogFC}>1$ 或 $\text{LogFC}<-1$ 为条件利用基因分析表达工具(GEO₂R)分析,对 PCD 与对照组的 DEGs 进行筛选。然后根据 DEGs 分析结果使用 Rstudio 软件绘制火山图与表达热图。

1.2.2 DEGs 功能富集和通路富集 利用生物学信息可视化数据库(DAVID)对识别的 DEGs 进行注释

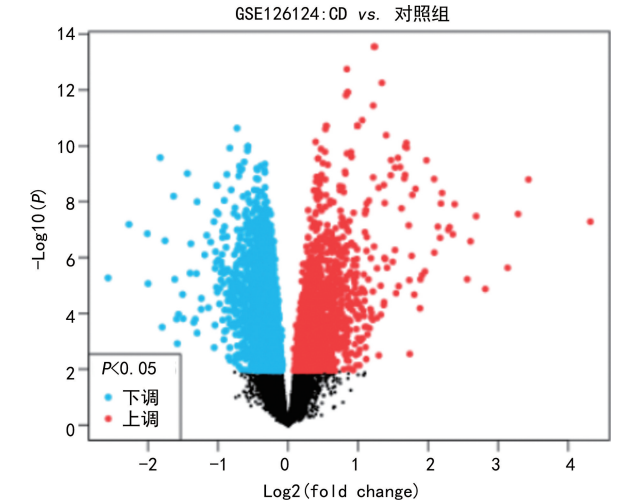
和可视化,采用基因本体(GO)分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析进行通路富集分析。

1.2.3 DEGs 的蛋白相互作用分析 将 DEGs 输入 STRING11.5 在线网站构建靶基因蛋白质相互作用网络(PPI)进行分析,然后利用 Cytoscape3.9.1 软件将蛋白质相互作用进行可视化,再利用 Cyto-Hubba 插件根据基因节点数量,识别出更重要的枢纽基因。

1.2.4 核心基因的验证 为了进一步验证健康儿童与 PCD 组织中上述筛选出的核心基因的表达差异,利用 GEO 基因芯片数据库 GSE3365 分析核心基因表达水平的变化。

2 结果

2.1 DEGs 筛选 通过差异性表达分析从 GSE126124 数据库中筛选出 141 个 DEGs,其中含有 39 个上调基因,102 个下调基因(表 1、图 1)。构建 141 个 DEGs 的表达热图(图 2)。PCD 组与对照组患儿之间的 DEGs 表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$, $\text{LogFC}>1$ 或 $\text{LogFC}<-1$)。



注:对照组为非 PCD 结肠组织样本(感染性结肠炎、功能性肠道疾病、幼年息肉);CD 为 PCD 组结肠组织样本。

图 1 DEGs 筛选分析

表 1 DEGs 的基因筛选情况

项目	基因
下调	PSMB9 RARRES3 GBP2 IRF1 ACKR4 CFB APOL1 FCGR3A FCGR1CP///FCGR1B///FCGR1A PDZK1IP1GBP4FCGR1CP///FCGR1B///FCGR1ACFI STAT1 FCGR1CP///FCGR1B///FCGR1A LCN2 DUOX2 PLEKHS1 ADM FCGR3B///FCGR3A CXCL9 GBP5 GBP2 TGM2 IDO1 C2 SAA2 CXCL11 C2 GBP1P1///GBP3///GBP1 REG1A S100A8 REG1B CXCL1 NOS2 DUOXA2 AQP9 IFIT2 CHI3L1 SAMD9L PI3 DMBT1 CXCL2 CLEC4E WARS CXCL10 VNN1 UBD SNX10 UBD FPR1 CD274 SLC6A14 PLEK CCL18 CSF3R IL1B REG3 CYR61 HCAR3 CXCL8 CXCL5 PLA2G2A CASP5 MMP3 CLDN1 IGFBP5 CLEC6A FPR2 C4BPA FFAR2 HCAR2 KYNU TNFAIP6 S100A9 TNIP3 IL1RN PLAU S100A12 SERPINA3 IGKC SPINK4 SAA1 MMP7 CXCR1 STEAP4 CXCR2 MMP10 VNN2 TRIM40 TRIM40 TRIM40 HLA-DRB1///HLA-DQB1 FAP TNC MME MMP1 DEFA6 DEFA5 PI15 FOLH1B///FOLH1 FOLH1B///FOLH1
上调	SLC16A9 ABCB1 OTC PAQR5 PRKG2 UGT GSTA1 SLC16A1 ABCG2 MEP1B AKR1B10 SLC38A4 ABCA8 CYP2B7P SLC20A1 PADI2 CYP2C18 ENTPD5 CYP2B6 HSD17B2 AQP8 SLC30A10 HMGS2 PHLPP2 ADH1C GUCA2A B4GALNT2 SLC17A4 CWH43 SLC26A2 PCK1 UGT2A3 UGT2A3 NXPE4 ANPEP CA1 CD177 CD177 TMIGD1

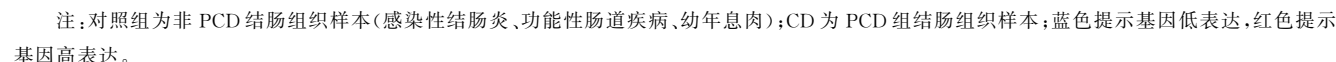


图 2 141 个 DEGs 的表达热图

2.3 蛋白质相互作用网络图 利用 STRING 数据库及 Cytoscape 构建出 PCD 的差异性表达基因之间的 PPI 网络图(图 7)。应用 Cyto-Hubba 插件根据基因节点数目筛选出前 24 个枢纽基因,分别为 CXCL2、IL-1 β 、CXCL11、CXCL5、CXCL1、CXCL10、IL1RN、MMP1、CCL18 等,交叉线越多代表节点数越多。见图 8。



图 4 PCD 患者 DEGs 的 GO 分析 CC

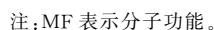
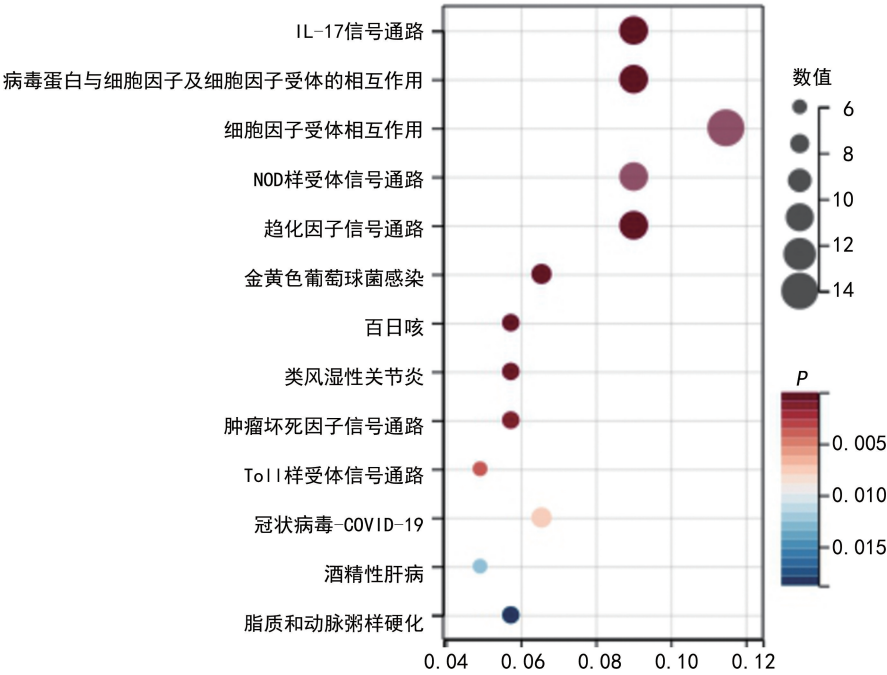


图 5 PCD 患者 DEGs 的 GO 分析



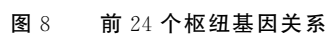
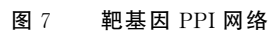
注:IL-17 表示白细胞介素 17。

图 6 PCD 患者 DEGs 的 KEGG 通路分析

表 2 PCD 患者 DEGs 的 KEGG 通路分析

类型	名称	数量 (n)	描述	基因名称	FDR	P
KEGG	hsa04657	11	IL-17 信号通路	CXCL10,CXCL8,MMP1,IL1β,MMP3,LCN2,CXCL1,CXCL2,S100A9,CXCL5,S100A8	3.08E-06	2.19E-08
KEGG	hsa04061	11	病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用	CXCL10,CXCL11,CXCL9,CXCL8,CXCR1,CXCR2,ACKR4,CXCL1,CCL18,CXCL2,CXCL5	3.08E-06	4.00E-08
KEGG	hsa04060	14	细胞因子受体相互作用	IL1RN,CXCL9,CSF3R,CXCL8,CXCL1,CXCL2,CXCL5,CXCL10,CXCL11,CXCR1,IL1β,CXCR2,ACKR4,CCL18	2.60E-04	5.06E-06
KEGG	hsa04621	11	NOD 样受体信号通路	GBP5,CXCL8,CASP5,DEFA6,STAT1,IL1β,DEFA5,CXCL1,GBP2,CXCL2,GBP4	4.38E-04	1.14E-05
KEGG	hsa04062	11	趋化因子信号通路	CXCL10,CXCL11,CXCL9,CXCL8,CXCR1,STAT1,CXCR2,CXCL1,CCL18,CXCL2,CXCL5	5.09E-04	1.65E-05
KEGG	hsa05150	8	金黄色葡萄球菌感染	FCGR3A,DEFA6,CFI,DEFA5,FPR1,FPR2,CFB,C2	0.001 027 187	4.00E-05
KEGG	hsa05133	7	百日咳	CXCL8,NOS2,IL1β,IRF1,C4BPA,CXCL5,C2	0.002 071 533	9.42E-05
KEGG	hsa05323	7	类风湿性关节炎	CXCL8,MMP1,IL1β,MMP3,CXCL1,CXCL2,CXCL5	0.005 536 492	2.88E-04
KEGG	hsa04668	7	肿瘤坏死因子信号通路	CXCL10,IL1B,IRF1,MMP3,CXCL1,CXCL2,CXCL5	0.013 325 653	7.79E-04
KEGG	hsa04620	6	Toll 样受体信号通路	CXCL10,CXCL11,CXCL9,CXCL8,STAT1,IL1β	0.053 547 752	0.003 477 127
KEGG	hsa05171	8	冠状病毒-COVID-19	CXCL10,CXCL8,STAT1,MMP1,IL1β,MMP3,CFB,C2	0.097 228 157	0.007 576 22
KEGG	hsa04936	6	酒精性肝病	CXCL8,ADH1C,IL1β,CXCL1,CXCL2,C2	0.130 405 811	0.012 701 865

注:FDR 表示错误发生率。



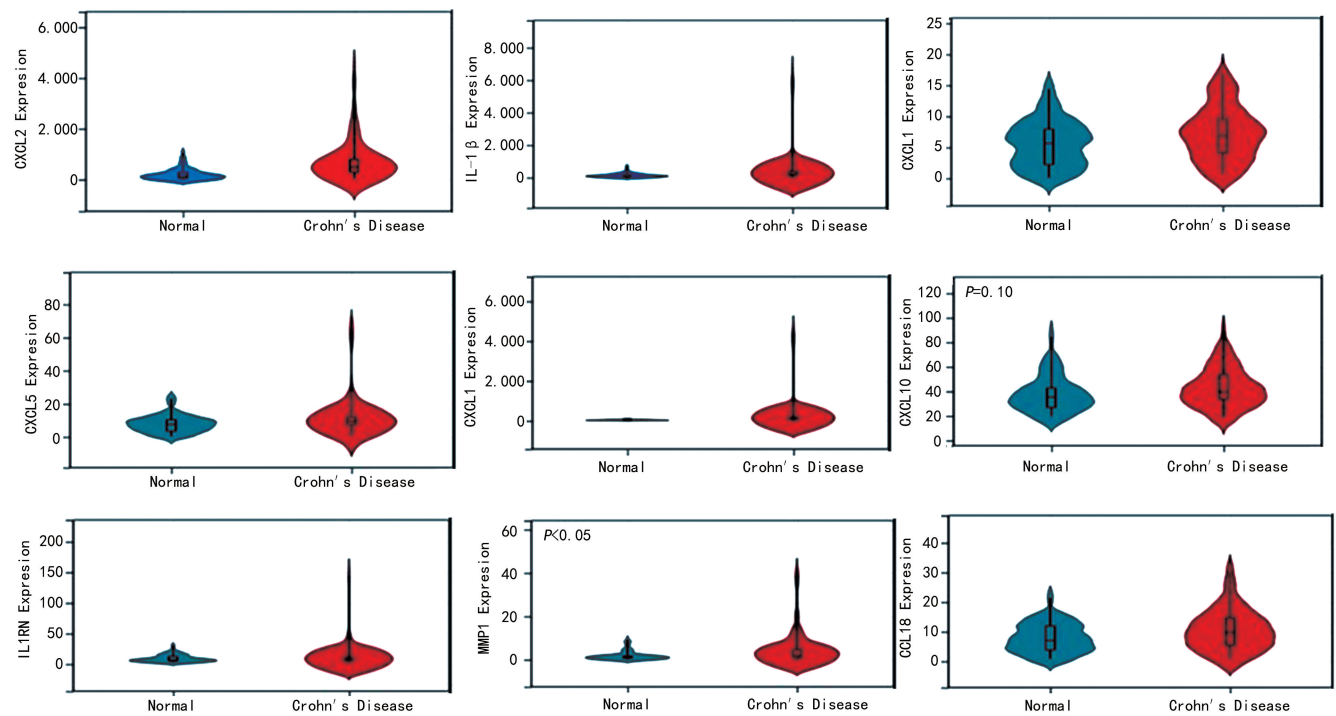


图 9 在 GSE3365 基因数据芯片中验证核心基因在正常组织与 CD 中的表达差异

3 讨 论

PCD 是免疫因素参与的难治性的炎症性疾病, 常常累及全消化道甚至消化道以外的器官, 且发病率呈逐年上升趋势, 然而其病因尚未明确, 从而使临床诊治存在一定的困难, 因此进一步深入探讨 PCD 致病因素将更有助于临床的精准治疗^[2]。随着生物组学技术的应用与发展, 全基因组关联研究发现了一些与环境因素相关的基因易感位点, 这些易感位点可能参与先天性免疫紊乱和肠道适应性改变, 与 PCD 的发生发展有着密切联系, 易感位点的识别进一步表明肠道免疫紊乱在 PCD 致病中的重要性^[5-6]。

本研究通过 GEO 数据库分别鉴定 PCD 与对照组结肠组织 DECs, 两者的差异性基因交集共有 141 个 DEGs, 其中上调 39 个, 下调 102 个, 其变化趋势呈递增或递减的倍数关系, 提示这些高表达或低表达的 DEGs 可能是诱导 PCD 发生发展的风险基因。通过功能富集分析发现, PCD 中的差异基因主要富集在炎症反应、信号传导通路、固有免疫应答, 提示免疫炎症反应参与 PCD 的发生发展, 这与目前的研究结果相一致。本研究进一步对这些风险基因进行 GO 功能富集分析, 发现这些风险基因的功能主要富集在细胞膜上, 这提示 PCD 疾病进展过程中细胞膜是相当重要的场所。

既往有研究发现, 细胞膜上的微囊蛋白(cln)能够通过调控信号传导^[7-8], 参与机体炎症反应、免疫应答、信号传导、蛋白的水解等多种病理与生理过程的调节。这是由于多种参与信号传导的受体、激酶及相

关的酶联蛋白等均在 cle 膜区域高度富集, 而 cln 是通过调控这些信号传导分子的活化程度参与调控信号通路^[9]。细胞膜上的外囊泡中的双链 DNA(dsDNA) 包含线粒体 DNA(mtDNA) 和核基因组 DNA(nDNA), 在炎症与自身免疫性疾病中均发挥作用, 而肠道细胞出现损伤后会产生大量外囊泡, 其包含的 dsDNA 会引起肠道微环境发生异常改变, 又可以激活 STING 通路, 进而加重 CD 的进展, 这也提示疾病处于活动状态^[10-11]。而富含亮氨酸的重复激酶 2(LRRK2) 是 CD 发生的危险因素, 在细胞质膜上存在 CD38 与 LRRK2 形成的复合物, 在免疫细胞中激活了 CD38-LRRK2-TFEB 信号通路, 促进炎症发应, 并参与吞噬小体的形成与释放, 进而参与 CD 的发生发展^[12-13]。这些研究更加证明了细胞膜与 PCD 的进展关系密切, 作者通过 GO 富集分析发现细胞膜上的风险基因也极有可能在 PCD 活动与进展中发挥关键作用。因此, 通过对细胞膜微环境的调节可能有效缓解 PCD 的进展, 这为其治疗提供了新思路。

本研究 KEGG 富集分析结果提示, 细胞因子可能在 PCD 的发生发展中发挥关键作用。靶基因蛋白互作 PPI 网络结果显示, 趋化因子 CXCL2、CXCL5、CXCL10、CXCL11、CXCL8、CXCL1 及炎性细胞因子 IL-1β 位于蛋白互作网络中核心位置, 尤其是 CXCL2、IL-1β 在 PCD 与对照组中差异更大, 提示 CXCL2、IL-1β 极有可能在 PCD 发生发展过程中发挥关键作用。

在机体中, CXCL2 主要是由中性粒细胞产生, 参与机体炎症损伤修复、细胞结构重组、细胞迁移、黏附

和免疫应答等多种组织及细胞活动^[14-15]。有研究发现, CXCL2 在心血管疾病、动脉粥样硬化、心肌细胞损害、糖尿病的发生发展及部分肿瘤的发展和转移扩散等方面均发挥重要作用^[16-18], 但在 PCD 中的调控作用尚不明确。本研究发现, CXCL2 在 PCD 疾病进展过程中的关键 DECs 参与的信号通路中均存在, 这提示 CXCL2 极有可能通过在 IL-17 等信号通路在 PCD 的致病中发挥关键作用。既往研究发现, IL-1 β 在肠道炎症动物模型的炎症反应中发挥介导免疫应答作用^[19-21], IL-1 β 水平的升高及拮抗剂 IL-1RA 水平的降低对肠道炎症反应强度变化具有较大影响, 其在生理浓度即可通过影响肌球蛋白轻链激酶 (MLCK) 导致肠上皮紧密连接通透性增加^[22-24]。IL-1 β 也可通过调节信号通路或者激活部分细胞因子来调整肠道黏膜屏障的通透性。本研究发现, IL-1 β 在蛋白表达网络中处于核心位置, 参与影响疾病进展的关键蛋白的表达, 这进一步提示 IL-1 β 极有可能通过影响肠上皮屏障来参与 PCD 的致病过程。而 IL-1 β 及 CXCL2 在免疫反应中发挥相互促进作用, 研究发现 IL-1 β 可以促进 CXCL2 mRNA 表达进而增加炎症因子在疾病中的表达, 这对成骨细胞的炎症反应与骨骼重塑是十分重要的^[25-26], 这可能在肠道黏膜屏障的炎症损伤与修复过程中也起到类似作用。本研究发现, CXCL2 与 IL-1 β 同时存在于富集的信号通路中, 二者同时影响蛋白的表达及免疫应答, 这可能也是 PCD 复杂的不典型临床症状的生物学基础。因此, CXCL2 及 IL-1 β 可能成为 PCD 诊治的新靶点。

综上所述, 本研究运用生物信息分析方法探讨了 PCD 可能的发生发展机制, 挖掘出的主要核心基因 CXCL2、IL-1 β 及一系列信号通路改变可能是 PCD 的主要发病机制, 为 PCD 的诊断、精准治疗与预后提供新思路, 并有可能为临床提供新的治疗靶点, 有利于儿童患者的早期诊断及个体化治疗。

参考文献

- [1] ANANTHAKRISHNAN A N. Epidemiology and risk factors for IBD[J]. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 205-217.
- [2] ROGLER G, SINGH A, KAVANAUGH A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Current concepts, treatment, and implications for disease management [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1118-1132.
- [3] 中华医学会儿科学分会消化组, 中华医学会儿

科学分会临床营养学组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7): 501-507.

- [4] RICCIUTO A, AARDOOM M, ORLANSKI-MEYER E, et al. Predicting outcomes in pediatric Crohn's disease for management optimization: Systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 403-436.
- [5] ANDERSON C A, BOUCHER G, LEES C W, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47 [J]. *Nature Gene*, 2011, 43(3): 246-252.
- [6] LEES C W, BARRETT J C, PARKES M, et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases [J]. *Gut*, 2011, 60(12): 1739-1753.
- [7] DE OCA BALDERAS P M. Mitochondria-plasma membrane interactions and communication [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(4): 101164.
- [8] SZYMAŃSKI J, JANIKIEWICZ J, MICHAŁSKA B, et al. Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 112-119.
- [9] QI Y, LIU H, CHEN X, et al. Engineering microbial membranes to increase stress tolerance of industrial strains [J]. *Metabol Engineer*, 2019, 53: 24-34.
- [10] ZHAO F, ZHENG T, GONG W, et al. Extracellular vesicles package dsDNA to aggravate Crohn's disease by activating the STING pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 815.
- [11] MITSUHASHI S, FELDBRÜGGE L, CSIZMADIA E, et al. Luminal extracellular vesicles (EVs) in inflammatory bowel disease (IBD) exhibit proinflammatory effects on epithelial cells and macrophages [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(7): 1587-1595.
- [12] NABAR N R, HEIJER C N, SHI C S, et al. LRRK2 is required for CD38-mediated NAADP-Ca²⁺ signaling and the downstream activation of TFEB (transcription factor EB) in immune

cells[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 204-222.

[13] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 86-103.

[14] GIRBL T, LENN T, PEREZ L, et al. Distinct Compartmentalization of the chemokines CXCL1 and CXCL2 and the atypical receptor ACKR1 determine discrete stages of neutrophil diapedesis[J]. *Immunity*, 2018, 49 (6): 1062-1076.

[15] KARIN N, RAZON H. Chemokines beyond chemo-attraction: CXCL10 and its significant role in cancer and autoimmunity[J]. *Cytokine*, 2018, 109: 24-28.

[16] GUO L Y, YANG F, PENG L J, et al. CXCL2, a new critical factor and therapeutic target for cardiovascular diseases[J]. *Clin Exp Hypert*, 2020, 42(5): 428-437.

[17] STOOLMAN J S, DUNCKER P C, HUBER A K, et al. An IFN γ /CXCL2 regulatory pathway determines lesion localization during EAE[J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 208.

[18] TAKAOKA Y, TAKAHASHI M, KURAUCHI Y, et al. Retinoic acid receptor agonist Am80 inhibits CXCL2 production from microglial BV-2 cells via attenuation of NF- κ B signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 367-376.

[19] AL-SADI R, GUO S, DOKLADNY K, et al. Mechanism of interleukin-1 β induced-increase in mouse intestinal permeability in vivo[J]. *J Interf Cytokine Res*, 2012, 32(10): 474-484.

[20] REINECKER H C, STEFFEN M, DOEHN C, et al. Proinflammatory cytokines in intestinal mucosa[J]. *Immunol Res*, 1991, 10 (3/4): 247-248.

[21] KAMINSKY L W, AL-SADI R, MA T Y. IL-1 β and the Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767456.

[22] RAWAT M, NIGHOT M, AL-SADI R, et al. IL1B increases intestinal tight junction permeability by up-regulation of MIR200C-3p, which degrades occludin mRNA [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1375-1389.

[23] YAO Y, FENG Q. Myosin light chain kinase regulates intestinal permeability of mucosal homeostasis in Crohn's disease[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(12): 1127-1141.

[24] JIN Y, BLIKSLAGER A T. The regulation of intestinal mucosal barrier by myosin light chain kinase/Rho kinases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3550.

[25] MAEDA A, BANDOW K, KUSUYAMA J, et al. Induction of CXCL2 and CCL2 by pressure force requires IL-1 β -MyD88 axis in osteoblasts [J]. *Bone*, 2015, 74: 76-82.

[26] PINEAU I, SUN L, BASTIEN D, et al. Astrocytes initiate inflammation in the injured mouse spinal cord by promoting the entry of neutrophils and inflammatory monocytes in an IL-1 receptor/MyD88-dependent fashion [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(4): 540-553.

(收稿日期: 2022-08-15 修回日期: 2023-01-13)