·论　　著·

基于生物信息学探索 let-7c-5p 通过靶向 OLFM4 参与支气管哮喘疾病进展研究

刘锡娇[1]，黎友伦[2△]

（1. 重庆医科大学附属璧山医院呼吸与危重症医学科，重庆 402760；2. 重庆医科大学附属第一医院，重庆 400016）

［摘　要］ **目的**　基于生物信息学探索 let-7c-5p 通过靶向 OLFM4 参与支气管哮喘疾病进展。**方法**　选取基因表达公共数据库（GEO）中芯片数据集 GSE207751 和 GEO222894，采用 R 软件的“Limma”和“DESeq2”软件包分析 2 个数据集中的差异表达基因（DEGs）和差异 miRNA。利用 hclust 函数进行 WCGNA 分析。应用“ClusterProfiler”软件包进行基因本体（GO）功能注释富集分析和京都基因与基因组百科全书信号通路富集分析，STRING 数据库建立蛋白互作网络（PPI 网络），Cytoscape 筛选严重哮喘患者的核心基因。miRWalk、miRBase 和 miRTarBase 数据库用于靶基因的 miRNA 预测。**结果**　分析获得 80 个 DEGs，包括上调的 OLFM4，进行 WCGNA 分析后发现和哮喘严重程度相关的 Darked 模块基因 24 个，之后进行 PPI 网格构建和 mRNA-miRNA 预测筛选出 4 个核心上调基因（包括 OLFM4）和 6 个 miRNA（包括 hsa-let-7c-5p）。分析获得 98 个差异表达 miRNA，其中上调 5 个，下调 93 个。进行轻度哮喘患者和重度哮喘患者差异 miRNA 交叉分析发现，let-7c-5p 在轻度哮喘患者和重度哮喘患者中表达下调。**结论**　研究多重验证了在哮喘患者中，let-7c-5p 通过调控 OLFM4 影响哮喘的气道炎症和气道重塑，参与哮喘疾病进展，有利于了解哮喘疾病状态进展的潜在分子机制，同时验证了 let-7c-5p 成为哮喘潜在生物标志物的潜力，为进一步研究哮喘疾病进展提供理论基础。

［关键词］ let-7c-5p；　OLFM4；　支气管哮喘；　疾病进展；　生物标志物

DOI：10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.006　　**中图法分类号**：R562.2+5

文章编号：1009-5519(2024)11-1833-07　　**文献标识码**：A

Exploring the involvement of let-7c-5p in the progression of bronchial asthma by targeting OLFM based on bioinformatics

LIU Xijiao[1], *LI Youlun*[2△]

(1. *Department of Pulmonary and Critical Car Medicine, Bishan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 402760, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400016, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**　To explore the involvement of let-7c-5p in the progression of bronchial asthma by targeting OLFM based on bioinformatics. **Methods**　The microarray data sets GSE207751 and GEO222894 in the Gene Expression Omnibus (GEO) database were selected. The “imma” and “DESeq2” software packages of R software were used to analyze the differentially expressed genes (DEGs) and differentially expressed miRNAs in the two data sets. WCGNA analysis was performed using the hclust function. The “ClusterProfiler” software package was used for gene ontology (GO) functional annotation enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes signal pathway enrichment analysis. The STRING database was used to establish a protein interaction network (PPI network), and Cytoscape was used to screen the core genes of patients with severe asthma. The miRWalk, miRBase and miRTarBase databases were used for miRNA prediction of target genes. **Results**　A total of 80 DEGS were obtained, including up-regulated OLFM4. After WCGNA analysis, 24 Darked module genes related to the severity of asthma were found. Four core up-regulated genes (including OLFM4) and six miRNAs (including hsa-let-7c-5p) were screened out by PPI grid construction and mRNA-miRNA prediction. A total of 98 differentially expressed miRNAs were obtained, of which five were up-regulated and 93 were down-regulated. Cross-analysis of differential miRNAs between mild asthma patients and severe asthma patients showed that let-7c-5p was down-regulated in mild asthma patients and severe asthma patients. **Conclusion**　This study has repeatedly verified that let-7c-5p affects airway inflammation and airway remodeling of asthma by regulating OLFM4 in asthma patients, and participates in the progression of asthma disease, which is conducive to understanding the potential molecular mechanism of the pro-

作者简介：刘锡娇（1987—），硕士研究生在读，主治医师，主要从事呼吸系统慢病诊治与管理、呼吸康复治疗等研究。　△ **通信作者**，E-mail：330127592@qq.com。

gression of asthma disease. At the same time, it has verified the potential of let-7c-5p as a potential biomarker for asthma, which provides a theoretical basis for further study of the progression of asthma disease.

[**Key words**]　Let-7c-5p;　OLFM4;　Bronchial asthma;　Disease progression;　Biomarkers

支气管哮喘(哮喘)是最常见的慢性非传染性疾病之一[1-2]。哮喘的发病机制非常复杂且尚不明朗。有研究结果显示,哮喘发病机制为机体接触过敏原后,分泌炎性细胞因子产生不良的气道炎症反应,损伤气道黏膜引起气道重塑,造成不完全可逆的气流受限[3-4],但具体机制尚未明确。近年来有研究表明,microRNA(miRNA)在哮喘的发病机制中发挥重要作用,多个 miRNA 被发现参与哮喘发生、发展[5]。目前,哮喘的治疗只能缓解哮喘患者的症状,控制病情,但不能抑制哮喘的复发或达到完全治愈。因此,导致哮喘的发生、发展的机制仍需要进一步阐明,寻找新的生物标志物,以期更好地治疗和控制哮喘[6]。最近,miRNA 作为哮喘潜在的治疗生物标志物引起了广泛关注。随着芯片技术及二代测序技术的发展,多个哮喘数据集被开发用于研究疾病发生、发展的分子变化,探索疾病的发病机制,在哮喘的精准诊疗中获得长足的进展。但是由于独立研究的患者数据选择和分析会存在选择偏倚,以及测序结果存在假阳性的风险,很难识别可靠的关键分子和信号通路。因此,需要对多数据集进行联合的生物信息学分析并进行交叉验证,从而降低假阳性率,筛选出与哮喘疾病进展相关的关键 miRNA 和基因。

本研究选择 GEO 数据库中转录组芯片数据和 miRNA 芯片数据,运用生物信息学分析方法进一步探讨哮喘疾病进展的差异表达基因(DEGs)、与疾病相关的信号通路及蛋白质相互作用网络(PPI 网络),并通过 miRNA-mRNA 预测和差异 miRNA 分析进行交叉验证,以期从转录组水平发现可能在哮喘病情进展中发挥重要作用的靶向 miRNA 和基因,为哮喘的治疗提供潜在生物靶向标志物,为探索更有效的精准哮喘治疗策略提供依据。

1　资料与方法

1.1　资料来源　为降低研究结果的假阳性率,本研究选取包含 10 例以上哮喘标本的转录组数据集进行联合分析。从 GEO 数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)下载 GSE207751 数据集,包含 56 例患者的基因芯片数据集;同时,下载 GEO222894 数据集中 15 例受试者的血清 miRNA 数据,包括 5 例健康受试者、5 例轻度哮喘患者和 5 例重度哮喘患者。

1.2　方法

1.2.1　GEO 矩阵中的差异表达分析　使用“Limma”R 软件包进行数据质量控制、处理和统计分析。采用多阵列平均法(RMA)对基因表达谱进行标准化。根据患者的临床特征,将其分为轻度哮喘组、重度哮喘组和健康组。差异表达的 DEGs 被鉴定为 $P<0.05$ 和 $|\log2\ \text{fold change}|\geqslant1$。差异表达的 miRNA 被鉴定为 $P<0.05$ 和 $|\log2\ \text{fold change}|\geqslant2$。

1.2.2　通过加权基因共表达网络分析识别非团聚相关基因　使用 WGCNA 软件包构建一个基因共表达网络,其适用于识别特定表型模块(非团聚相关特征)的基因。(1)计算所有配对基因的 Pearson 相关系数(PCC),构建一个邻接矩阵,以加强基因之间的强相关关系并惩罚弱相关关系。(2)将邻接矩阵转化为拓扑重叠矩阵(TOM),进行平均联系层次聚类,将相似的基因类聚为模块。(3)计算基因重要性(GS)和模块成员资格(MM),将模块与临床特征联系起来。(4)将共表达模块的网络可视化。与模块相关的基因被用于下一步分析。

1.2.3　基因本体(GO)功能注释富集分析　影响哮喘严重程度的机制非常复杂,靶基因的功能探究有助于发现新的研究方向。为进一步研究哮喘严重程度相关基因非联合体中 DEGs 和模块相关 DEGs 的生物学功能及信号通路,使用“ClusterProfiler”R 软件包,对靶基因进行富集分析,包括京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析和 GO 功能注释富集分析。GO 功能注释富集分析中,阈值为 $P<0.05$,宏蛋白组阈值 FDR <0.05。miRNA 相关的 KEGG/GO 富集分析方法同上。

1.2.4　筛选枢纽相关的基因　在共表达网络分析的基础上,利用维恩图将高度模块相关的 miRNAs 与差异富集的 miRNAs 相交,进一步获得与哮喘相关的差异表达性状模块 miRNAs。(1)提取哮喘 GEO 矩阵中枢纽 miRNAs 基因的表达谱。(2)利用 miRWalk(http://mirwalk.umm.uniheidelberg.de/)/miRBase(https://www.mirbase.org/)/miRTarBase(https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/)3 个在线数据库预测可能与差异 miRNAs 相互作用的基因,并使用“Cytoscope”软件绘制这些基因的相关性。(3)利用预测基因与高度模块相关的 DEGs 相交,进一步获得与哮喘有关的差异表达性状相关模块 DEGs。

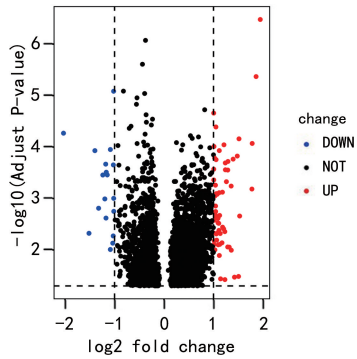
2　结　　果

2.1　哮喘患者中 DEGs 分析　通过 R 软件中“DEseq2”软件包分析结果显示,GSE207751 含有 80 个 DEGs,其中上调基因 62 个,下调基因 18 个,见图 1。

2.2　加权基因共表达网络分析　(1)利用 hclust 函数分析 GSE207751 的样本,该样本没有离群样本,聚类较好,见图 2A。(2)将数据进行样本聚类及表型热图分析。取 MAD 值前 5 000 的基因进行 WGCNA 分析,软阈值主要影响 WGCNA 的独立性和平均连通度。取软阈值为 10 时,基因之间的连通性遵循并呈现无标度的网络分布,且数据相关性良好,见图 2B、C。(3)根据 TOM 矩阵构建基因间的分层聚类树,利

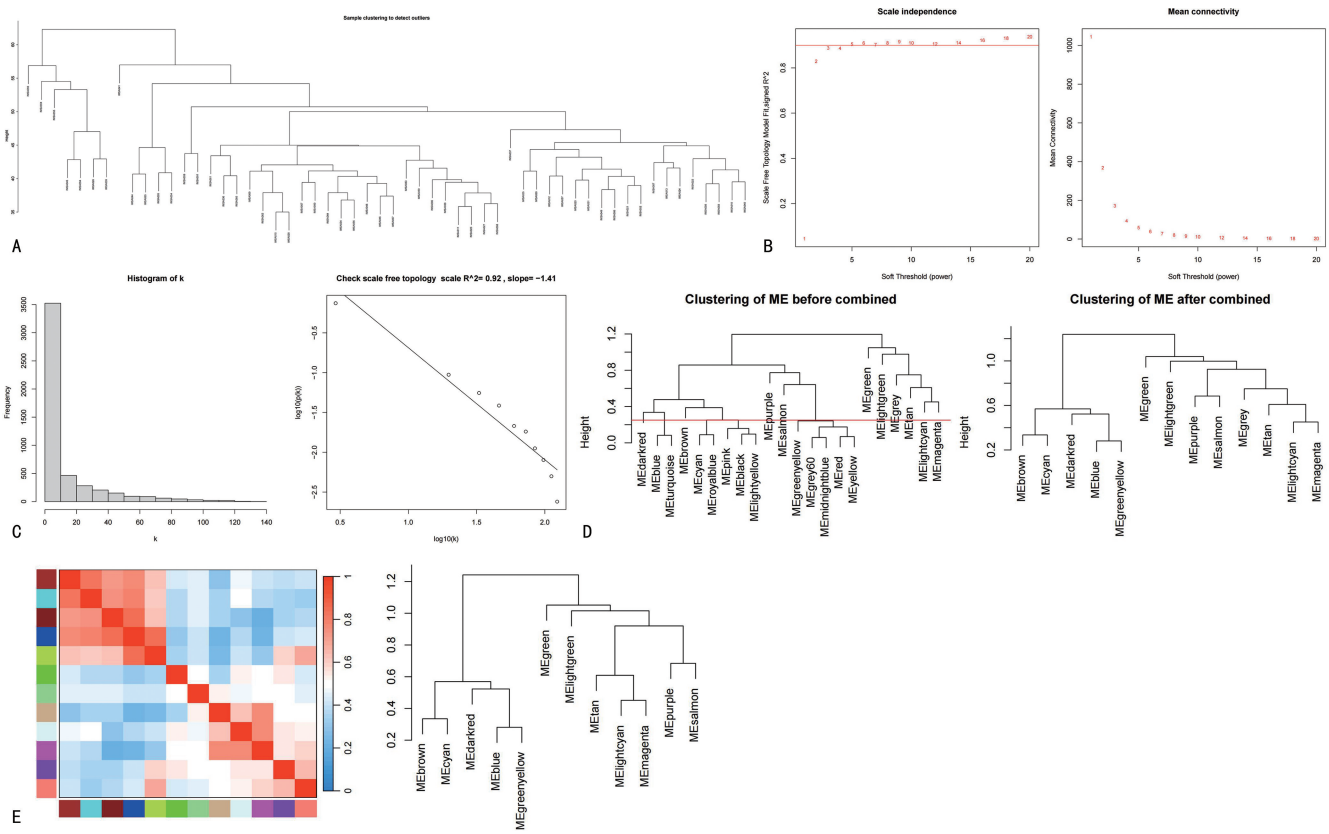
用动态树切割识别合并，基因层次结构聚类将每个模块用唯一的颜色作为标识符，分支越低，分支内基因的不相关越少，即相关性越强，见图 2D。(4)对相关模块相关性进行可视化，见图 2E。(5)取 400 个基因构建 TOM 拓扑图，构建的基因网络拓扑性良好。以上筛选的基因可能在哮喘中发挥作用。

2.3　共表达模块与临床表现之间相关性分析　计算各个共表达模块与临床特征之间的关系，绘制基因模块和临床特征的相关性热图，见图 3A。在共表达模块中，Cyan 和 Darked 模块与临床表型正相关均为最高，Cyan 模块和哮喘患者性别呈现最高正相关，Darked 模块与哮喘疾病状态(严重程度)呈现最高正相关。进一步将基因模块与性别、疾病程度进行相关性验证，结果一致，见图 3B、C。



注：蓝色代表下调基因，红色代表上调基因，黑色代表无显著差异基因。

图 1　哮喘患者与健康人 DEGs 分析



注：A. 样本树状图，采用平均聚类法绘制；每个分支代表一个样本，垂直坐标中的高度为聚类距离，水平坐标为临床分组信息。B. 软阈值＝10 和无标度拓扑拟合指数。C. 连通性分布的直方图，无标度拓扑在软阈值 10 处进行检查。D. 基因间分层聚类树的建立，利用动态树切割识别合并。E. 哮喘患者中模块基因可视化热图。

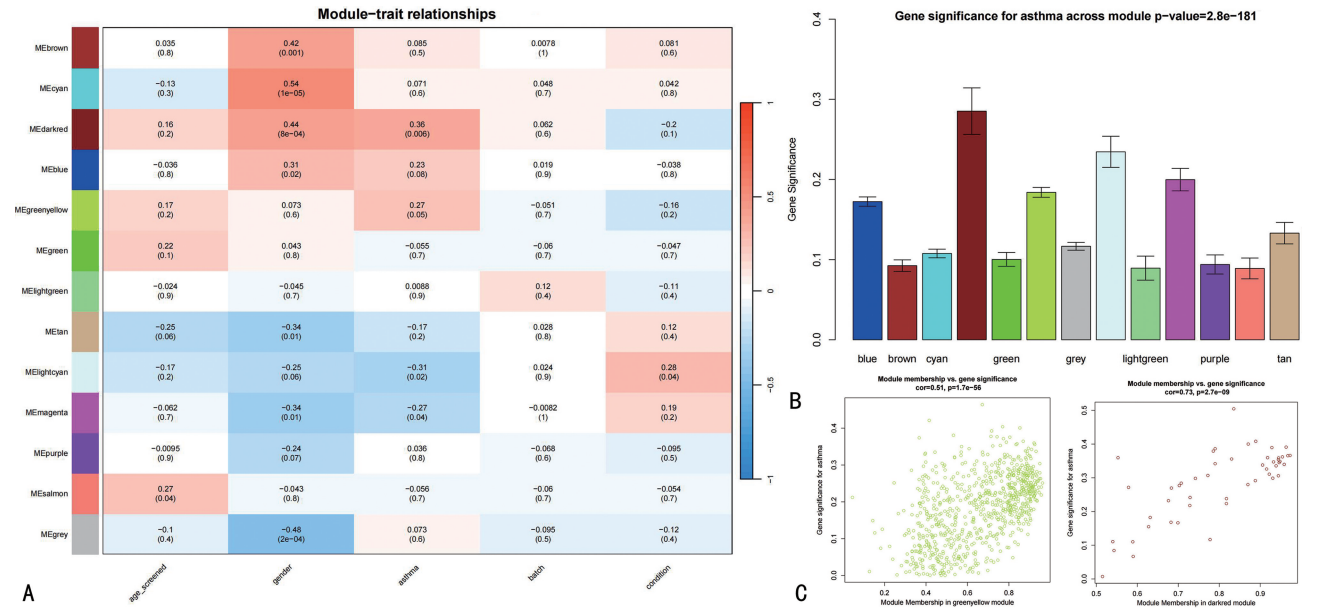
图 2　GSE207751 样本加权基因共表达网络分析

2.4　模块基因的富集分析、关键基因筛选、PPI 网络和 mRNA-miRNA 网络构建　KEGG 信号通路富集分析结果显示，该通路主要包括先天免疫系统、T 淋巴细胞相关通路和自然杀伤细胞相关通路等，见图 4A。多个 GO 功能注释富集分析术语被确定，主要包括分泌颗粒、细胞质囊泡腔、丝氨酸型内肽酶活性和黏膜的先天免疫反应等，见图 4B。也就是说，该模块基因主要通过影响机体免疫反应和炎症反应而进一步影响哮喘的进展。按照 GS＞0.2，MM＞0.8 筛选得到 Darked 模块的枢纽基因，共 24 个关键上调基因，包括嗅觉素(OLFM)4、LTF、MMP8、DEFA4、CRISP3、ABCA13、CEACAM8、CAMP、LCN2、MPO 等，见图 4C。通过 STRING 数据库构建的关键基因的 PPI 网络见图 4D。这些基因的上调均会影响哮喘的严重程度，且随着基因上调，哮喘更为严重。通过 3 个数据库预测、构建的上调基因 miRNA-mRNA 网络见图 4E，有 6 个 miRNA 在 3 个数据中均被预测，包括 hsa-miR-504-3p、hsa-miR-4768-3p、hsa-miR-4747-5p、hsa-miR-214-5p、hsa-miR-6867-5p 和 hsa-let-7c-5p。因此，这些 miRNA 将作为后续研究的备选 miRNA。同时，与其相关的上调基因为 BCL2L15、OLR1、INHBA 和 OLFM4，也是多次筛选验证的核

心基因，见图 4F。

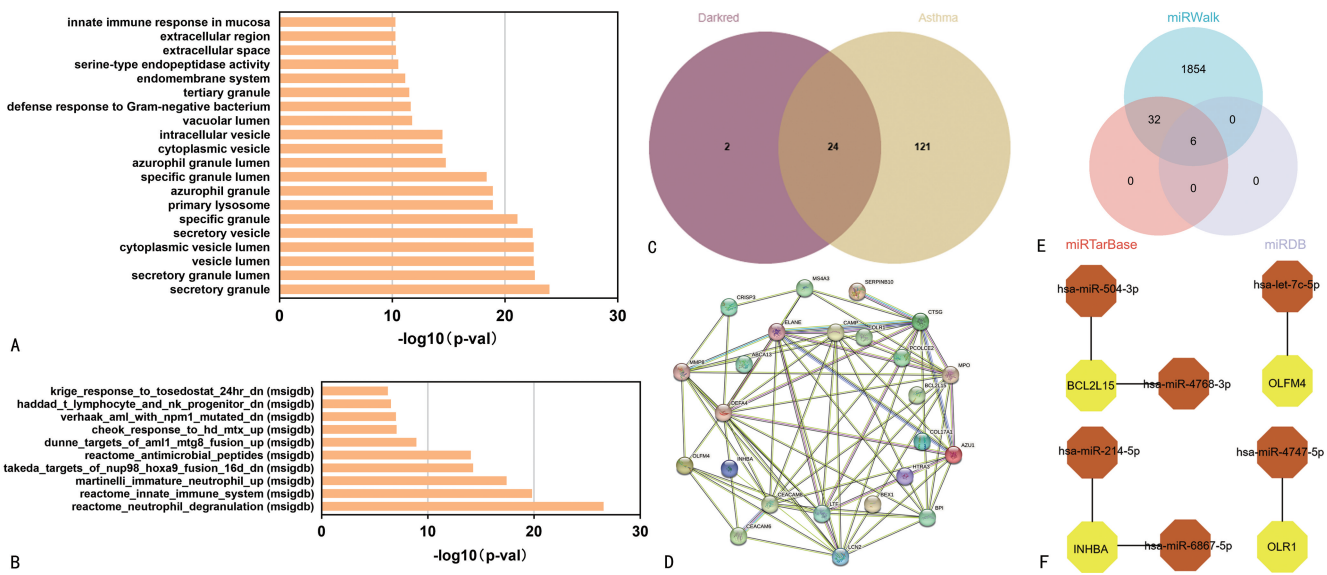
2.5　差异 miRNA 分析　对数据集进行质量检查，以检测批次效应并确定对方差贡献最大的数据集主成分。箱线图显示数据集中样本的整体 miRNA 表达水平大致相同，见图 5A。质检后，通过 Limma Package 进行差异表达分析，使用条件为 $|logFC|>2$，$P<0.05$，在 3 个组别中找到了 98 个差异表达 miRNA，其中上调 5 个，下调 93 个 miRNA，图 5B 为最显著的前 25 个基因。将轻度哮喘患者与正常人相比，在相同条件下筛选得到上调 2 个 microRNA，下调 56 个 microRNA，见图 5C。将重度哮喘患者同健康人对比，筛选得到上调 4 个 microRNA，下调 82 个 microRNA，见图 5D。

2.6　差异 miRNA 筛选和筛选后 KEGG/GO 富集分析　进一步将轻重度哮喘患者的 DEGs 进行对比，通过韦恩图发现 1 个共同的上调 microRNA：hsa-miR-5706（图 6A），发现 45 个下调 microRNA（图 6B），包括 hsa-let-7e-5p、hsa-miR-128-3p、hsa-miR-136-5p、hsa-let-7c-5p、hsa-miR-140-5p、hsa-miR-146a-5p、hsa-miR-146b-5p 和 hsa-miR-148b-3p 等，其中 let-7e-5p 显著性最好（图 6C）。进一步对上下调通路进行通路富集分析，发现共同下调 microRNA 通路，与表皮生长因子、Toll 样受体信号通路、Fcγ 受体（FcγR）介导的吞噬作用及 C 型凝集素受体信号通路相关（图 6D）。与轻度哮喘患者相比，重度哮喘患者的细胞自噬、酪氨酸代谢、B 细胞受体信号通路和 Notch 信号通路的变化被对应 miRNA 调控（图 6E）。



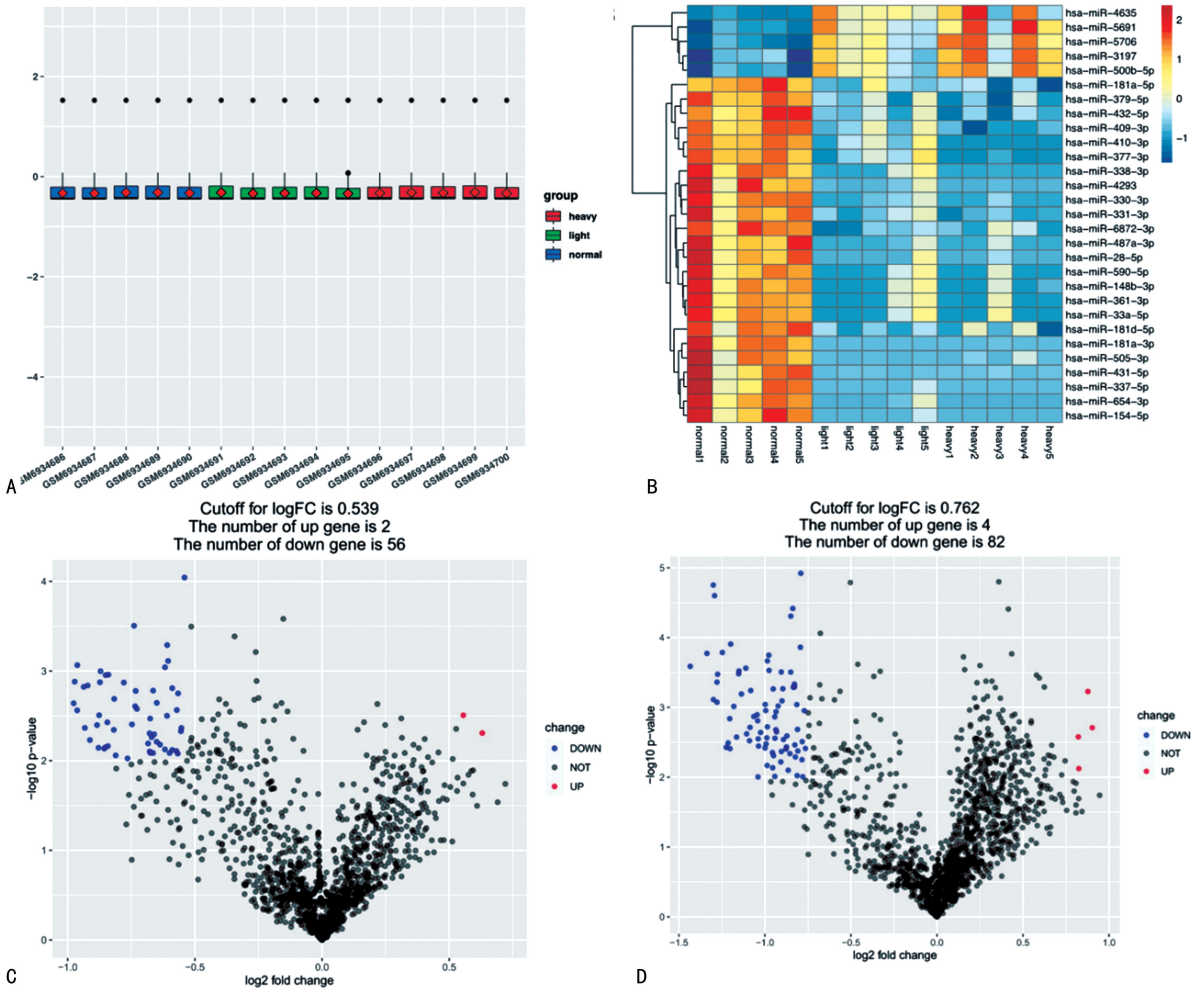
注：A. 哮喘患者模块基因与临床特征之间的相关性热图，显示模块与样本性状的相关系数和显著性 P 值；B. 共表达模块基因相关性柱状图；C. Cyan 和 Darked 模块中 Cox 回归程度和 P 值的散点图。

图 3　WGCNA 模块基因和临床表型相关性分析



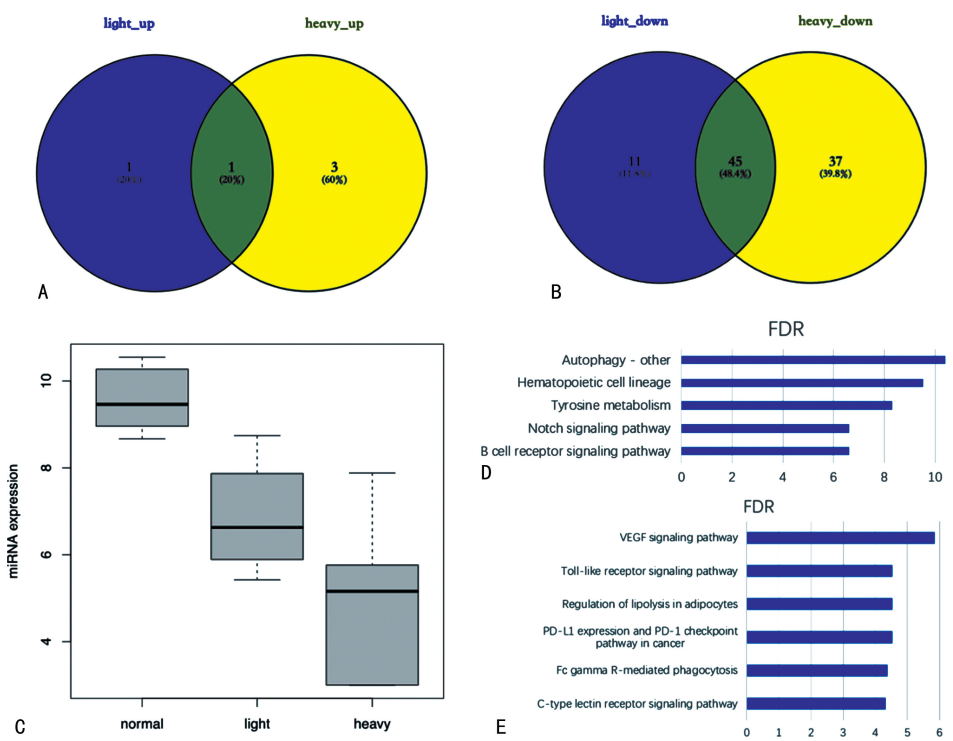
注：A. 模块基因 KEGG 信号通路富集分析；B. 模块基因 GO 功能注释富集分析；C. 枢纽基因筛选的韦恩图；D. PPI 网络构建；E. 枢纽基因的 miRNA 预测；F. miRNA 预测靶向基因。

图 4　枢纽基因的筛选和 miRNA 的预测



注：A. GEO222894 数据质量检查；B. 哮喘患者前 25 差异 miRNA 热图；C. 轻度哮喘患者差异 miRNA 火山图；D. 重度哮喘患者差异 miRNA 火山图。

图 5　和哮喘相关 miRNA 的差异分析



注：A. 轻度和重度哮喘患者上调交叉基因韦恩图；B. 轻度和重度哮喘患者下调交叉基因韦恩图；C. let-7e-5p 在轻度和重度哮喘患者中的表达；D. 差异 miRNA 的 KEGG 功能注释；E. 差异 miRNA 的 GO 功能注释。

图 6　枢纽 miRNA 筛选和功能富集

3　讨　论

哮喘在患者之间具有高度的变异性，因此难以开发诊断和治疗工具。哮喘可根据不同的临床表现或表型进一步分为不同的机制途径或内型[7]。使用诱导痰液或外周血细胞学检查来检测哮喘的表型和内型有助于提高治疗效果、识别致病途径和预测并发症。此外，哮喘在整个生命周期中均会发生显著变化。因此，这些原因都导致哮喘诊断和治疗的复杂性。

miRNA 表达是最常见的表观遗传机制，在哮喘的免疫反应和基因表达中具有调节作用。在成人哮喘研究中也检测到许多 miRNA，发现有助于更好地了解哮喘发生和发展的机制。既往研究显示，与哮喘密切相关的 miRNA 包括 let-7 家族（let-7a、let-7d、let-7e 和 let-7f）和 miR-155、miR-21 家族[8]。let-7a 可以调节哮喘中 T 淋巴细胞亚群的失衡，改变辅助型 T 细胞 2（Th2）和 Th17 相关细胞因子如白介素细胞因子-13（IL-13）和 IL-17 的表达[9]。let-7f 的表达在哮喘患者的支气管上皮细胞中上调[10]，而 let-7f 在外周血单核细胞的 $CD4^+$ T 细胞中下调[11]。但 let-7c-5p 参与哮喘的具体机制尚缺乏报道。本研究首先在 GSE207751 数据集中通过 DEGs 分析和 WCGNA 分析确定筛选和哮喘疾病状态相关的基因，进一步通过 miRNA-mRNA 预测发现 let-7c-5p 靶向 OLFM4 发挥作用。但是单一的 miRNA 预测并不能说明问题，进而在另外一个数据集 GEO222894 中进行差异 miRNA 分析，发现 let-7c-5p 在哮喘患者中表达下调，同时分析得出在健康受试者、轻度哮喘患者和重度哮喘患者中，let-7c-5p 的表达逐步下调。这一结果也进一步交叉验证了本研究中 miRNA-mRNA 预测的结果。

随着基因组测序技术的进步，科学界一直在努力解释和预测哮喘的复杂性和异质性，在过去的几十年中，确定了与哮喘易感性、特应性和儿童期发作的哮喘相关的几个基因标记和位点。ORMDL3/GSDMB 基因附近的标记与儿童期哮喘相关，IL-33 和白细胞介素 1 受体样蛋白 1（IIL-1RL1）单核苷酸多态性（SNP）与特应性哮喘相关，胸腺基质淋巴生成素（TSLP）基因被确定对 Th2 哮喘风险有保护作用[12]。OLFM 包括 OLFM1、2、3、4 等[13]。OLFM4 受多种信号通路和因子调节，在先天性免疫、炎症和癌变中起重要作用。有研究发现，OLFM4 在克罗恩病患者的发炎结肠组织中表达水平显著上调[14]。有研究表明，OLFM4 可能在某些癌症的发病机制中发挥重要作用[15]。虽然 OLFM4 在其他疾病中研究甚广，但是其在哮喘中的研究甚少。CHEN 等[16]发现与受控哮喘和健康受试者相比，未控制的哮喘受试者的血清 OLFM4 水平更高。同时，未控制哮喘组的血中性粒细胞计数高于健康对照组。与健康受试者相比，哮喘控制的受试者血清 OLFM4 水平和中性粒细胞计数相似。此外，哮喘患者痰液和血液 OLFM4 水平与中性粒细胞水平呈正相关。因此，血清 OLFM4 可能与哮喘的发病机制有关，血清 OLFM4 水平的变化可能作为哮喘控制状态的指标，也可作为评估成人哮喘控制状态的有用生物标志物。但是，上述研究仅针对血清学水平进行了相关研究，对 OLFM4 在哮喘中分子机制并未进一步研究。本研究在 DEGs 分析和 WCGNA 分析中交叉验证了 OLFM4 影响哮喘疾病进展，发现 OLFM4 随着哮喘疾病程度的进展而上调。

哮喘的机制复杂，气道炎症和气道重塑参与其中。有证据表明，炎症非依赖性过程也参与哮喘发病机制[17]。本研究针对一个哮喘的转录组测序数据库进行鉴定，发现 24 个和哮喘严重程度相关的基因。了解靶基因的功能可以指导新的研究方向，因此，作者进一步通过 KEGG/GO 富集分析发现，这些基因富集的主要生物学功能和信号通路是中性粒细胞激活、免疫效应过程的调节、细胞因子产生的调节和中性粒细胞介导的免疫，大多是和免疫炎症相关。同时，本研究还针对一个哮喘的 miRNA 数据库进行分析，鉴定出多个与哮喘进展相关的 miRNA，同样通过 KEGG 信号通路富集分析发现，细胞自噬、酪氨酸代谢、B 细胞受体信号通路和 Notch 信号通路等与这些 miRNA 高度相关。因此，综合 2 个不同程度哮喘患者组学数据库进行的 KEGG/GO 富集分析结果，猜测 let-7c-5p 通过靶向结合 OLFM4 引起一些炎症反应等功能的改变，进而影响哮喘的疾病程度。

综上所述，本研究应用生物信息学技术对一个哮喘转录组数据集和一个哮喘 miRNA 进行联合分析，得出 let-7c-5p 通过影响 OLFM4 的表达参与哮喘的疾病进展过程，也通过 KEGG/GO 富集分析验证了气道炎症是影响哮喘发展的重要因素。当然，本研究也有一些缺陷和不足，如仅通过生物信息学数据分析进行了 let-7c-5p 靶向结合 OLFM4 影响哮喘进展的验证，后期将通过基础生物学包括体内外试验进一步验证，并分析 let-7c-5p 结合 OLFM4 影响哮喘的具体分子机制。本研究为哮喘靶向生物标志物筛选和进一步机制研究提供了有意义的证据和新的思路。

参考文献

[1] PORSBJERG C, MELÉN E, LEHTIMÄKI L, et al. Asthma[J]. Lancet, 2023, 401(10379): 858-873.

[2] CÔTÉ A., GODBOUT K., BOULET L P. The management of severe asthma in 2020 [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 179: 114112.

[3] HAMMAD H, LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma[J]. Cell, 2021, 184(9):

2521-2522.
[4] BANNO A, REDDY A T, LAKSHMI S P, et al. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma[J]. Clin Sci(Lond), 2020, 134(9): 1063-1079.
[5] WEIDNER J, BARTEL S, KILIÇ A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma[J]. Allergy, 2021, 76(6): 1661-1678.
[6] CEVHERTAS L, OGULUR I, MAURER D J, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020[J]. Allergy, 2020, 75(12): 3124-3146.
[7] PELAIA C, CRIMI C, VATRELLA A, et al. Molecular targets for biological therapies of severe asthma[J]. Front Immunol, 2020, 11: 603312.
[8] XU L, YI M H, TAN Y, et al. A comprehensive analysis of microRNAs as diagnostic biomarkers for asthma[J]. Ther Adv Respir Dis, 2020, 14: 1753466620981863.
[9] KUMAR M, AHMAD T, SHARMA A, et al. Let-7 microRNA-mediated regulation of IL-13 and allergic airway inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(5): 1077-85. e1.
[10] JARDIM M J, DAILEY L, SILBAJORIS R, et al. Distinct microRNA expression in human airway cells of asthmatic donors identifies a novel asthma-associated gene[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 47(4): 536-542.
[11] NEWCOMB D C, CEPHUS J Y, BOSWELL M G, et al. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(4): 1025-1034.
[12] NTONTSI P, PHOTIADES A, ZERVAS E, et al. Genetics and epigenetics in asthma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2412.
[13] SNYDER D A, RIVERS A M, YOKOE H, et al. Olfactomedin: purification, characterization, and localization of a novel olfactory glycoprotein[J]. Biochemistry, 1991, 30(38): 9143-9153.
[14] SHINOZAKI S, NAKAMURA T, IIMURA M, et al. Upregulation of Reg 1alpha and GW112 in the epithelium of inflamed colonic mucosa[J]. Gut, 2001, 48(5): 623-629.
[15] GUETTE C, VALO I, VÉTILLARD A, et al. Olfactomedin-4 is a candidate biomarker of solid gastric, colorectal, pancreatic, head and neck, and prostate cancers[J]. Proteomics Clin Appl, 2015, 9(1/2): 58-63.
[16] CHEN X Y, KHALID K, CHEN D D, et al. Serum levels of olfactomedin 4: A biomarker for asthma control state in asthmatics[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(7): 494.
[17] HABIB N, PASHA M A, TANG D D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers[J]. Cells, 2022, 11(17): 2764.

（收稿日期：2023-11-14　修回日期：2024-04-15）

（上接第 1832 页）

[16] 秦庆颜，夏荣伟，余涛，等. 红细胞高频抗原抗体抗-Fy^{a} 致新生儿溶血病诊治分析[J]. 中国输血杂志，2021，34(4)：396-399.
[17] 石武娟，穆郁，宋立，等. 抗-E 及抗-Ec 合并抗-Fy^{b} 致新生儿溶血症二例及文献复习[J]. 天津医药，2018，46(6)：654-656.
[18] GOODRICK M J, HADLEY A G, POOLE G. Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fy(a) and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk[J]. Transfus Med, 1997, 7(4): 301-304.
[19] DE CARVALHO G B, DE CARVALHO G B. Duffy blood group system and the malaria adaptation process in humans[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011, 33(1): 55-64.
[20] 肖洁，杨俊龙，高守曦，等. 换血成功治疗抗-Jra 导致的胎儿新生儿溶血病 1 例并文献复习[J]. 临床输血与检验，2022，24(4)：507-511.
[21] 杨俊龙，黎欢，黄菲，等. 骨科手术患者自体输血调查分析[J]. 检验医学与临床，2022，19(24)：3368-3372.
[22] 张燕华，车进，李美霖，等. 北京地区献血人群 Duffy 血型表型筛查及稀有血型库的建立[J]. 中国输血杂志，2015，28(10)：1257-1260.

（收稿日期：2023-11-03　修回日期：2024-04-15）