

静脉血栓栓塞合并严重烧伤相关差异表达基因的生物信息学分析及中药预测

李映芳¹ 徐燕² 池苗苗³ 蔡亮⁴

1 台州市立医院护理部, 浙江台州, 318000;

2 台州市立医院妇产科, 浙江台州, 318000;

3 台州市立医院中医科, 浙江台州, 318000;

4 台州市立医院烧伤科, 浙江台州, 318000;

摘要: 目的: 基于生物信息学分析静脉血栓栓塞合并严重烧伤相关差异表达基因, 并预测潜在中药。方法: 从基因表达数据库(gene expression omnibus, GEO)下载 GSE17078 数据集和 GSE37069 数据集, 使用 R 语言整理分析得到差异表达基因, 通过 STRING 数据库、Cytoscape 软件及其插件得到排名前 10 的关键基因, 通过 DAVID 数据库对这 10 个关键基因其进行基因本体(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析, 再使用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)和随机森林法筛选具有高诊断价值的核心基因, 同时, 通过 Coremine Medical 数据库预测干预作用筛选得到高诊断价值的核心基因的中药。结果: 共得到 41 个静脉血栓栓塞合并严重烧伤的差异表达基因, 并筛选出 10 个关键基因, VNN1、IL1R1、IL10RB、NT5E、ALPL、HGF、CXCL8、ACKR3、TGFB1、ANPEP, 细胞因子-细胞因子受体相互作用是主要的信号通路。通过 ROC 曲线和随机森林法验证 VNN1、IL1R1、IL10RB 和 ANPEP 具有良好的诊断效能, 筛选出 17 味潜在治疗中药。结论 VNN1、IL1R1、IL10RB 和 ANPEP 可能是静脉血栓栓塞合并严重烧伤潜在靶标或生物标志物, 预测的中药也为静脉血栓栓塞合并严重烧伤治疗提供依据。

关键词: 静脉血栓栓塞; 严重烧伤; 差异表达基因; 生物信息学; 中药

Bioinformatics analysis of differentially expressed genes related to venous thromboembolism complicated with severe burn and prediction of related Chinese medicine

Li Yingfang¹, Xu Yan², Chi Miaomiao³, Cai Liang⁴

1. Department of Nursing, Taizhou Municipal Hospital 318000

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Municipal Hospital 318000

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Taizhou Municipal Hospital 318000

4. Department of Burn, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000

Abstract Objective: To analyze the differentially expressed genes related to venous thromboembolism complicated with severe burn based on bioinformatics, and to predict the potential Chinese medicine. Method: The GSE17078 and GSE37069 datasets were downloaded from gene expression omnibus (GEO), and the differentially expressed genes were obtained by using R language. The top 10 key genes were obtained using the STRING database, Cytoscape software and its plugins. The gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) of the 10 key genes were analyzed through the DAVID database. The Receiver operating characteristic curve (ROC) and random forest method were then used to screen the core genes with high diagnostic value. Traditional Chinese medicines with high diagnostic value of core genes were screened through Coremine Medical database for predicting intervention effects. Result: A total of 41 differentially expressed genes of venous thromboembolism complicated with severe burn were obtained, and 10 key genes were screened out, including VNN1, IL1R1, IL10RB, NT5E, ALPL, HGF, CXCL8, ACKR3, TGFB1 and ANPEP. Cytokine-cytokine receptor interaction is the main signaling pathway. The ROC curve and random forest method verified that VNN1, IL1R1, IL10RB and ANPEP had good diagnostic efficacy, and screened out 17 potential Chinese medicines. Conclusion: VNN1, IL1R1, IL10RB and ANPEP may be

potential targets or biomarkers of venous thromboembolism complicated with severe burn, and the predicted traditional Chinese medicine also provides evidence for the treatment of venous thromboembolism complicated with severe burn.

Key words: Venous thromboembolism, Severe burn, Differentially expressed gene, Bioinformatics, Traditional Chinese medicine

DOI: 10. 64216/3080-1494. 25. 09. 084

静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VT)是一种由深静脉血栓形成(Deep vein thrombosis, DVT)及其最危险的并发症肺栓塞(Pulmonary embolism, PE)相结合的复杂疾病,全世界有数百万人罹患此病^[1,2]。目前已经表明多种先天和后天环境危险因素被确定影响静脉血栓栓塞的发展。其中,研究发现严重烧伤患者一般处于高凝状态,常常出现纤维蛋白生成增强,血栓前因子 V 和 VIII 增加,抗凝血酶缺乏^[3,4]。住院烧伤患者一般都会出现血栓形成的风险,这使得他们面临静脉血栓栓塞并发症的可能,严重者将会危害生命。

1 方法

1.1 数据获取

从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)检索出分别与静脉血栓和严重烧伤相关的基因表达谱数据,并得到符合条件的基因芯片 GSE17078 数据集和 GSE37069 数据集,下载系列矩阵文件(Series Matrix Files),同时 GSE17078 数据集下载 GPL96 平台数据, GSE37069 数据集下载 GPL570 平台数据。

1.2 差异基因筛选和共同基因获得

对获取的基因芯片 GSE17078 数据集和 GSE37069 数据集分别进行归一化处理,再利用 R 软件进行分析,并绘制差异基因火山图。以 $|\log FC| \geq 1$ 且 $P < 0.05$ 为筛选条件,得到差异表达基因,通过 Venny2.1.0 在线软件(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)获得共同基因的韦恩图。

1.3 关键基因 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

将获得的排名前 10 的核心靶点通过 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行基因本体和京都基因与基因组百科全书分析。其中 GO 富集分析包括生物学过程、细胞组分和分子功能。

1.4 良好诊断效能核心基因的中药预测

将得到良好的诊断效能的核心基因导入到 coremine medical 数据库(<https://coremine.com/medical/?locale=zhCN#search>)中,下载跟核心基因相关的中药,通过设置 $p < 0.05$,筛选得到符合要求的中药,然后根据药理作用将得到的中药进行分类。

2 结果

2.1 数据处理结果

首先我们通过 R 语言对基因芯片 GSE17078 数据集和 GSE37069 数据集进行标准化和归一化处理,得到探针表达矩阵。然后读取两个芯片数据并制作火山图,其中在 GSE17078 数据集包括 1588 个上调基因和 1843 个下调基因, GSE37069 数据集包括 6369 个上调基因和 7075 个下调基因。

2.2 差异基因筛选和共同基因获得

以 $|\log FC| \geq 1$ 且 $P < 0.05$ 为标准, GSE17078 数据集和 GSE37069 数据集分别筛选得到 240 个差异基因和 1419 个差异基因,然后通过 Venny 在线网站取 2 者交集并绘制韦恩图,得到 41 个共同基因。

2.3 静脉血栓栓塞-烧伤关键基因获得

我们将 41 个共同基因导入到 STRING 数据库,删除未连接的基因,得构建蛋白-蛋白相互作用网络,保存为 TSV 格式文件,然后把该文件导入到 Cytoscape 软件中,得到蛋白-蛋白相互作用网络结合图,该网络图共有 13 个节点,16 条边,节点的颜色深浅与靶点的连接度正相关。绿色颜色越深说明度值越大,说明这个基因可能更核心。然后根据度值,得到排名前 10 的关键基因,包括 VNN1、IL1R1、IL10RB、NT5E、ALPL、HGF、CXCL8、ACKR3、TGFB1 和 ANPEP。

3 讨论

本研究利用生物信息学初步确定静脉血栓栓塞合

并严重烧伤患者的核心基因和潜在机制及潜在治疗中药,初步明确静脉血栓栓塞合并严重烧伤可能机制,为临床治疗提供一定的指导意义。

参考文献

[1]Uzel K, Azboy İ, Parvizi J. Venous thromboembolism in orthopedic surgery: Global guidelines. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2023 Sep;57(5):192-203.

[2]Bruni-Fitzgerald KR. Venous thromboembolism: An overview. *J Vasc Nurs.* 2015 Sep;33(3):95-9.

[3]Liu A, Minasian RA, Maniago E, Justin Gillessenwater T, Garner WL, Yenikomshian HA. Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis in Burn Patients: A Literature Review and Single-Institution Experience. *J Burn Care Res.* 2021 Feb 3;42(1):18-22.

[4]Meizoso JP, Ray JJ, Allen CJ, Van Haren RM, Ruiz G, Namias N, Schulman CI, Pizano LR, Proctor KG. Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Feb;41(1):43-8.

[5]王一枝,张森,杨璐珊,等. 烧伤患者并发深静脉血栓危险因素的Meta分析[J]. *中国烧伤创疡杂志*,2023,35(06):443-451.

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目,题目:《一种基于神经肌肉刺激及血流监测的静脉血栓预防仪的设计与应用》,项目编号:2022PY029。