

机器学习筛选脓毒症特征预测基因

Machine Learning for the Selection of Sepsis-Related Predictive Genes

钱义才 钱奇锋 陈启欣 汪宇扬^{通讯作者}

Yicai Qian, Qifeng Qian, Qixin Chen, Yuyang Wang^{Corresponding author}

(安徽医科大学第一附属医院 安徽合肥 230032)

(The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China.)

摘要: 目的: 本研究通过生物信息学方法来寻找脓毒症特征预测基因, 探讨机器学习在筛选脓毒症特征预测基因方面的应用。

方法与结果: 1. 从 GEO 数据库下载 GSE26440、GSE54514、GSE57065 三个脓毒症全血基因表达谱数据集。2. 将 GSE26440 和 GSE57065 数据集作为实验组进行两种算法进行特征基因筛选, 运用 Lasso 算法共筛选 19 个脓毒症特征基因, 运用 SVM 算法筛选出 13 个脓毒症特征基因, 将 Lasso 与 SVM 算法筛选的脓毒症特征基因取交集, 共得到 5 个脓毒症候选特征基因。3. 将 GSE54514 做为验证组对 5 个脓毒症筛选特征基因进行验证, 确定了 MCEMP1、UPP1、CD177、CYSTM1 和 RAB13 共 5 个 DE mRNAs 作为诊断基因生物标志物。4. 对差异基因进行 GO 分析、KEGG 分析, 结果表明, 参与炎症反应的差异基因包括 T 细胞激活、免疫反应调控信号通路、白细胞介导的免疫等。5. 对差异基因使用 CIBERSORT 进行免疫细胞浸润分析, 显示中性粒细胞、单核细胞、M0 型巨噬细胞在脓毒症血液中表达水平明显较高。6. 共筛选出 MCEMP1、UPP1、CD177、CYSTM1、RAB13 五个脓毒症特征预测基因。

结论: 机器学习可以用来筛选脓毒症特征预测基因。MCEMP1、UPP1、CD177、CYSTM1、RAB13 是脓毒症特征预测基因, 可能为脓毒症的早期诊断及预后判断提供帮助。

[Abstract] Objective: This study aimed to identify predictive genes related to sepsis using bioinformatics methods and investigate the application of machine learning in the selection of these genes. Methods and Results: 1. Three datasets of sepsis whole blood gene expression profiles (GSE26440, GSE54514, GSE57065) were downloaded from the GEO database. 2. The GSE26440 and GSE57065 datasets were employed as the experimental group for conducting feature gene selection using two algorithms. The Lasso algorithm identified 19 sepsis-related feature genes, while the SVM algorithm identified 13. The intersection of feature genes obtained from both algorithms resulted in 5 candidate sepsis feature genes. 3. The GSE54514 dataset served as the validation group to confirm the 5 sepsis feature genes. Consequently, MCEMP1, UPP1, CD177, CYSTM1, and RAB13 were identified as diagnostic gene biomarkers for sepsis. 4. GO analysis and KEGG analysis of differentially expressed genes revealed their involvement in inflammatory responses, T cell activation, regulation of immune response signaling pathways, and leukocyte-mediated immunity. 5. Immune cell infiltration analysis using CIBERSORT demonstrated significantly elevated levels of neutrophils, monocytes, and M0 macrophages in sepsis blood samples. 6. MCEMP1, UPP1, CD177, CYSTM1, and RAB13 were identified as predictive genes associated with sepsis. Conclusion: Machine learning can be employed for the selection of predictive genes in sepsis. MCEMP1, UPP1, CD177, CYSTM1, and RAB13 are sepsis-related predictive genes that have the potential to assist in the early diagnosis and prognosis of sepsis.

关键词: 脓毒症; 生物信息学; 生物标志物

Keywords: Sepsis, bioinformatics, biomarkers

脓毒症给医疗系统带来巨大负担, 每年有数百万人因感染脓毒症死亡。脓毒症在疾病严重之前提早诊断, 及时进行医治, 患者的生存率能够进一步提高。脓毒症已经成为一个重要的全球性公共卫生难题。脓毒症发病机制极其复杂, 病理过程中有许多生物标志物释放, 本研究旨在通过生物信息学方法来寻找脓毒症特征预测基因, 探讨机器学习在筛选脓毒症特征预测基因方面的应用。

1. 材料与方法

1.1 GEO 基因数据库

Gene expression omnibus (GEO) 数据库是一个由美国国家图书馆的国家生物技术信息中心提供支持的公共基因组学数据库, 数据库存储原始数据和处理后数据, 同时对高通量基因表达数据及基因组学研究方法和样品属性和方法进行描述。用户可于官网进行查询和下载基因表达谱。

数据从基因表达综合数据库 (GEO) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载。GSE26440 数据集包括 32 个对照和 98 个脓毒症休克患者的全血基因表达谱, 取自 Affymetrix GPL570 平台 (Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array)。GSE57065 数据集包括 82 例感染性休克患者和 25 例健康志愿者的全血基因表达谱, 用于两种表达数据的平台是 GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)。将 GSE26440 与 GSE57065 数据集进行数据矫正、合并等处理。采用 Bioconductor 中的 limma 包, 筛选脓毒症患者与对照组的 DEGs, 以 fold change (FC) > 2, 矫正后 P 值小于 0.05 作为统计学筛选标准。

1.2 R 语言

R 语言是一套完整的数据处理、统计计算和制图处理的程序软件, 由统计学家 Ross Ihaka 和 Robert Gentleman 创立。R 语言官方提供 Windows、macOS 和 Linux 版本供用户自由下载使用, 本研究

使用 Windows 版本 (R 4.2.2 版本)。

1.3 Perl 语言

Perl 语言是一种功能丰富的计算机程序语言, 本研究我们通过 Perl 语言提取构建了 GEO 数据库中脓毒症基因表达矩阵。

1.4 Bioconductor 软件

Bioconductor 是一个免费、开源和开放的开发软件项目, 用于分析和处理分子生物学湿实验室实验产生的基因组数据。Bioconductor 主要基于统计 R 编程语言, 利用 R 中丰富的统计和图形功能, 已经开发了需要 Bioconductor 软件包来满足各种数据分析需求。

1.5 免疫细胞浸润 CIBERSORT 算法

细胞组成的变化是生物及其组织不同生理状态的基础。CIBERSORT 是一种通过基因表达谱来描述复杂组织细胞组成的方法, CIBERSORT 应用于分析大规模 RNA 混合物, 通过 RNA 转录物识别各亚群从而区分细胞类型, 以寻找细胞生物标志物。

1.6 差异基因表达分析

首先, 从 GEO 数据库中下载脓毒症数据 GSE26440 和 GSE57065, 利用 perl 构建脓毒症与对照组样本中基因的表达谱。然后, 利用 Limma R package^[1]鉴定 GSE26440 和 GSE57065 数据集中脓毒症组与对照组之间差异表达基因。设定筛选阈值为 P<0.05, 以获得脓毒症患者与对照组之间的差异表达基因 (DEGs)。

1.7 DEGs 通过 GO、KEGG 进行分析

即富集分析。如基 Ashburner M 等人研究^[2]基因本体 (GO) 将基因注释为生物过程、分子功能和细胞成分。Kanehisa M 等^[3]人研究的京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 将基因注释为路径, 利用 R 中的 clusterProfiler package 对差异基因进行基因本体 (GO) 和 KEGG 途径富集分析, 设定阈值为 P<0.05 有统计学意义。

1.8 DEGs 进行 Lasso 与 SVM 两种机器学习算法筛选特征基因

采用 SVM-RFE 和 lasso 回归对特征基因进行筛选。利用 glmnet 软件包(https://cran.r-project.org/web/packages/glmnet/index.html)在 R 上进行 LASSO 算法^[4]。SVM-RFE 是一种基于支持向量机的机器学习方法，通过删除 SVM 生成的特征向量来寻找最佳变量。建立 SVM-RFE 是通过 E1071 软件包(https://cran.r-project.org/web/packages/e1071/index.html)进一步识别这些生物标志物在脓毒症中的诊断值^[5]。最后，我们结合 LASSO 和 SVM-REF 两种算法共同筛选特征基因进行进一步的分析。

1.9 特征基因的验证

利用 GSE95233S 数据集作为验证集对我们 LASSO 和 SVM-REF 两种机器筛选的特征基因，同时利用 ggpubr 包展示脓毒症与对照组的差异情况，利用 pROC 包绘制 ROC 曲线。

2. 结果

2.1 确定差异表达基因

利用 Limma R package 鉴定 GSE26440 和 GSE57065 数据集中脓毒症组与对照组之间差异表达基因^[6]，共鉴定出 278 个 DEGs，其中 183 个上调，95 个下调。图 1A 展示了前 100 个 DEGs 的热图，图 1B 展示了 DEGs 的火山图。

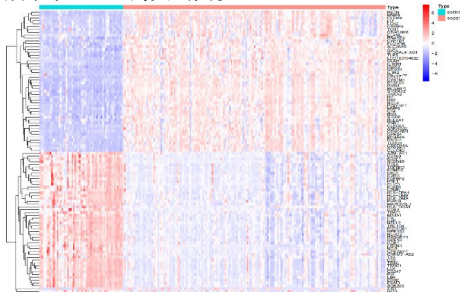


图 1A 展示了前 100 个 DEGs 的热图

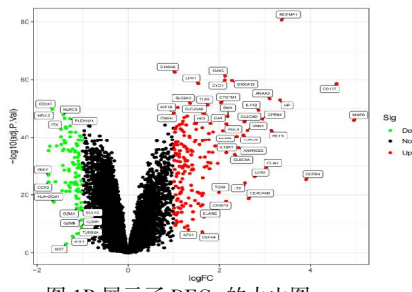


图 1B 展示了 DEGs 的火山图

2.2 富集分析

差异基因的 GO 分析：GO 注释分析结果表明，参与炎症反应的差异基因包括 T 细胞激活、免疫反应调控信号通路、白细胞介导的免疫、激活免疫反应、免疫反应调节细胞表面受体的信号传导途径、白细胞的细胞-细胞聚集、免疫反应激活细胞表面受体的信号传导途径、免疫反应激活的信号转导、T 细胞分化等(图 2)。

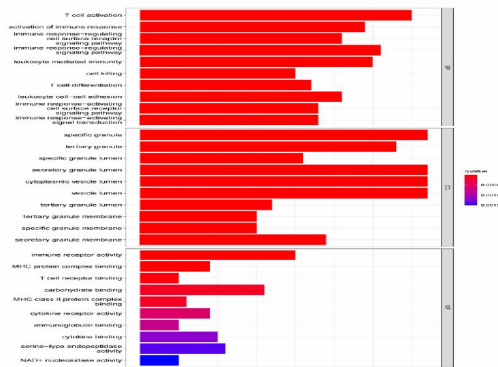


图 2：展示了 DEGs 的 GO 分析

差异基因的 KEGG 分析：通过分析 DEGs 的信号通路，我们可以了解到疾病状态下 DEGs 代谢通路的明显变化，这对探索疾病的发病机制很重要。R 软件包 clusterProfiler 使用京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 数据库，利用用户提供的基因绘制相关的基因簇的富集分析，进行 KEGG 途径分析以确定 DEGs 的信号途径，KEGG

途径包括造血细胞谱系、Th1 和 T2X 细胞的分化、T17 细胞分化、金黄色葡萄球菌感染、EB 病毒感染、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、抗原处理与提呈、T 细胞受体信息传导途径等 (图 3)。

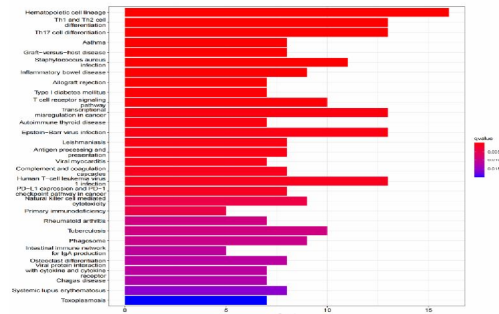


图 3 DEGs 的 KEGG 分析

2.3 运用 Lasso 与 SVM 方法筛选特征基因

应用 Lasso 机器学习总共筛选 19 个特征，分别是 MCEMP1、D177、YSTM1、LC26A8、MP8、AB13、TK、LRB1、LRE1、RRN3、OC100134822、CRP、TN1、IST1H2BD、INCO1215、ACNA2D3、IM2、LA-DQA1(图 4A)。通过 SVM 筛选 13 个特征基因，分别是 MCEMP1、CD177、GRB10、CYSTM1、UPP1、GYG1、IRAK3、RAB13、GPR84、S100A12、KIF1B、ARG1、S100A9(图 4B)。将 Lasso 与 SVM 算法筛选特征基因取交集，共得到 5 个候选特征基因，分别是 MCEMP1、UPP1、CD177、CYSTM1、RAB13(图 4C)。

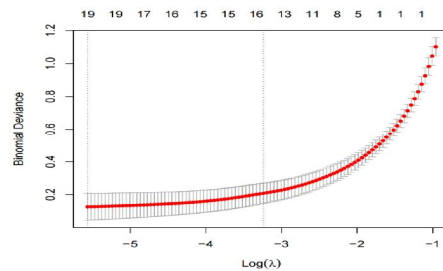


图 4a 显示 LASSO 算法筛查特征基因

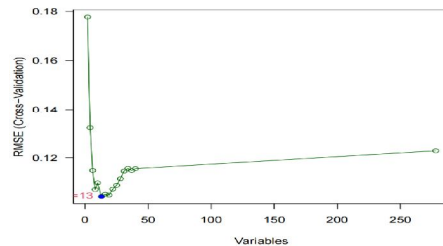


图 4b 显示 SVM 算法筛选特征基因

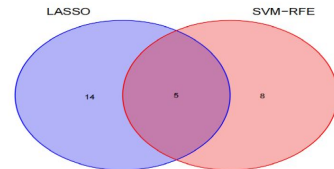
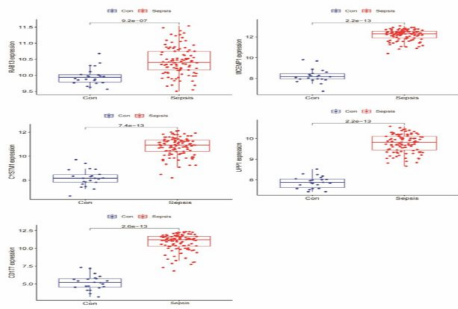


图 4C 显示 LASSO 与 SVM 算法基因筛选特征基因的韦恩图

2.4 利用验证集验证特征基因

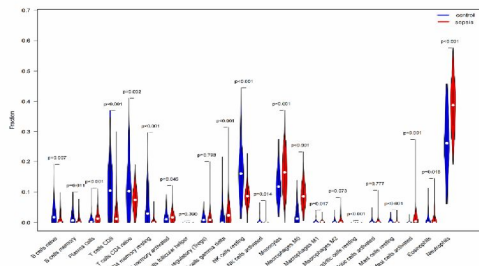
通过 GSE95233 数据集作为验证组，对特征基因进行验证。并利用 ggpubr 包在 R 上绘制特征基因在对照组与实验组的箱线图(图 5)。



(图 5) 脓毒症特征基因在验证组表达的箱线图

2.5 免疫细胞浸润

使用 CIBERSORT 算法,对脓毒症和正常样本之间 22 种免疫细胞浸润的特点进行了分析,图 CD8⁺ T 细胞、幼稚 CD4⁺ T 细胞、静止 CD4⁺ 记忆 T 细胞在对照组样本中表达水平较高,而中性粒细胞、单核细胞、M0 型巨噬细胞在脓毒症血液中表达水平明显较高(图 6)。相关分析显示, CD177、CYSTM1、MCEMP1、RAB13、UPP1 高表达与 M0 巨噬细胞表达水平增高相关(图 7),CD177、CYSTM1、MCEMP1、RAB13、UPP1 高表达与中性粒细胞表达水平增高相关(图 8)。



6) DEGs 的免疫浸润

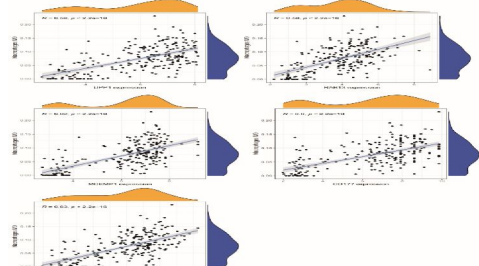


图 7 脓毒症特征基因与 M0 巨噬细胞表达相关性

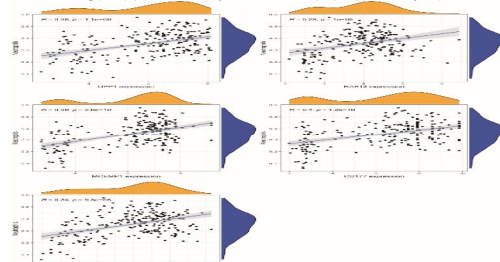


图 8 脓毒症特征基因与中性粒细胞表达相关性

3.讨论

脓毒症的生物标志物包括补体系统、细胞因子、趋化因子、损伤相关分子模式、非编码 RNA、细胞蛋白、代谢产物和可溶性受体等^[6]。脓症患者提高生存率和预后改善的关键在于早期诊断和及时治疗。如果有能够早期准确诊断脓毒症的生物标志物,就可以进行更及时和更适当的抗生素治疗。同时,生物标志物可以帮助临床监测治疗决策。寻找更精准的诊断标志物,能及时为脓症患者提供诊断,同时指导脓毒症患者的治疗以及预后评估。本研究从生物信息学出发,研究脓毒症的发病机制、关键差异表达基因和生物标志物。

3.1 MCEMP1

MCEMP1 基因位于人类 19 号染色体 P13.3 带,与 MCEMP1 相邻的基因可能有助于细胞表面受体的免疫调节,包括 CD23 分子的瞬时表达^[7]。MCEMP1 基因编码的肥大细胞表达的膜蛋白 1,可在肥大细胞、巨噬细胞甚至脑组织中表达^[8, 9],参与调节肥大细胞的分化和先天免疫反应。在脓毒症小鼠模型中观察到 MCEMP1 和 lncRNA MALAT1 高表达,以及 miR-23a 的表达, lncRNA MALAT1 与 miR-23a 竞争性结合,miR-23a 靶向 MCEMP1,过表达的 miR-23a 可减轻脓毒症小鼠的炎症、抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, MALAT1 与 miR-23a 结合上调 MCEMP1 促进脓毒症小鼠的炎症反应^[10]。

MCEMP1 参与调节肥大细胞的分化或先天性免疫反应。Chen^[11]等人建立了盲肠结扎和穿孔诱导的败血症小鼠模型,确定肥大细胞表达膜蛋白 1(MCEMP1)的表达,观察到 MCEMP1 在败血症小鼠中高表达,失去 MCEMP1 可以促进 T 淋巴细胞和 NK 细胞的活性,增加免疫球蛋白的表达,抑制炎症细胞的释放,并减少 T 淋巴细胞的凋亡。他们还发现, lncRNA NEAT1 的下调可以抑制 MCEMP1,从而促进 Mir-125 对脓毒症小鼠的免疫抑制作用。这可能是脓毒症的一个潜在治疗目标。

3.2 UPP1 (Uridine phosphorylase 1, UPP1)

UPP1 基因编码鸟苷磷酸化酶 1,是嘧啶补救途径中的关键酶。催化尿苷可逆磷酸化为尿嘧啶^[12],并维持尿苷稳态^[13],并在 5-氟尿嘧啶的细胞内活化中起作用^[14]。Wang 等人使用 TCGA 数据多样本分析 UPP1 基因表达随胶质瘤分级的增加而上调,基因本体分析表明, UPP1 可能与免疫和炎症反应有关,并且表达的增加对患者的生存产生负面影响^[15]。然而, Hamasaki MY 等人^[16]研究显示 UPP1 的表达在脓毒症大鼠的大脑中增加;Guoli 等人发现 UPP1 在感染性休克儿童患者中高表达^[17]。UPP1 可能通过调节炎症和免疫反应影响脓毒症休克的发生和进展。

3.3 CD177 也称为 NB1 Ag、HNA-2a

CD177 一种中性粒细胞特异性的 58-64-kDa GPI 锚定的富含半胱氨酸的 Ly-6 家族成员^[18]。CD177 是编码膜蛋白的中性粒细胞特异性基因。CD177 在细菌感染和烧伤时的表达增加,与婴儿自身免疫性中性粒细胞减少和呼吸道感染密切相关^[19]。CD177 在严重细菌感染和真性红细胞增多症中表达增加^[20]。Rasooli 等人在盲肠结扎穿孔诱导的小鼠脓毒症模型中,实验组中的 CD177 的表达高于对照组^[21]。Demaret J 等人^[22]研究显示脓毒症休克患者的中性粒细胞 CD177 的表达明显高于对照组。此外报道,利用基因表达模式区分术后患者休克的死亡风险, CD177 与其他基因(IL1R2、RETN 和 OLFM4)作为预后潜在的指标,结果比其他死亡风险评分更准确^[23]。

CD177 在中性粒细胞上表达,阻断 CD177 和 PECAM-1 的结构域会阻碍人类中性粒细胞的迁移,但研究未能完全揭示 CD177 依赖的体内迁移途径的进一步机制。CD177 介导的先天免疫系统作用机制及信号传导通路仍需进一步探究。

3.4 CYSTM1 也称为 cysteine-rich transmembrane module

CYSTM1 基因(也称为 C5orf32 或 ORF1-FL49)编码富含半胱氨酸和跨膜结构域的蛋白质,它参与与先天免疫系统相关的途径。CYSTM1 的表达已经在艾伦脑图谱的人体组织样本中进行了研究,这表明它在包括发育和成人大脑在内的多种组织中表达。此外,其表达可以通过小分子扰动、转录因子扰动和病毒扰动改变。

Mastrokolias A 等人研究显示 CYSTM1 转录蛋白功能与抗压能力相关^[24];在整个真核生物中, CYSTM 似乎在应激反应或耐受方面有作用,更具体地说,在抵抗有害物质方面有作用,这意味着这可能是该家族的一个普遍功能^[25]。CYSTM1 的基因表达增加可能会提高机体的抗感染能力,需要进一步研究得以证明。

3.5 RAB13

Nishikimi A 等人^[26]研究表明发现 Rab 13 和 Mst1 在淋巴细胞粘附和迁移中存在功能关系, Rab13 功能的抑制降低了淋巴细胞对 LFA-1 的配体 ICAM-1(细胞间粘附分子-1)的黏连和迁移,并抑制了在 T 细胞和抗原呈递细胞之间的接触位点处形成 LFA-1 的环状排列,结果表明 Rab13 与 Mst1 共同调节 LFA-1 的空间分布和淋巴细胞的运动和运输。细胞与其他细胞和细胞外基质的粘附是由细胞粘附分子(CAMs)和细胞外基质(ECM)受体介导,而细胞排斥是通过细胞粘附的下调和细胞骨架动力学的广泛变化来实现的。为了平衡粘附和排斥,细胞需要调节细胞粘附分子(CAMs)和细胞外基质(ECM)受体的粘附活动和细胞骨架动力学。越来越多的证据表明,细胞粘附分子(CAMs)和细胞外基质(ECM)受体的细胞循环,对控制其粘附活动非常重要。与其他细胞或细胞外基质的粘

附和排斥之间的适当平衡决定了细胞的形态发生,并在各种生理和病理状态中起着核心作用^[7]。研究表明 Rab 家族小蛋白 Rab13 调控的效应蛋白参与上皮细胞的粘附与排斥^[8]。另有研究显示, RAB13 可作为脓毒症休克诊断生物标志物^[9],这与本研究中脓毒症患者 RAB13 表达上调基本符合。

3.6 免疫细胞浸润

以前的研究发现,免疫细胞浸润与不同类型癌症的治疗和临床结果有关^[30]。由先天性和适应性免疫群体组成的免疫细胞,包括树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞和 B 细胞,与主动和抑制性免疫功能有关^[31]。相关分析显示, CD177、CYSTM1、MCEMP1、RAB13、UPP1 高表达与 M0 巨噬细胞表达水平增高相关、与中性粒细胞表达水平增高相关。在脓毒症患者血液中中性粒细胞、单核细胞、M0 型巨噬细胞高表达符合临床特征。

4. 结论

生物标志物描述了病人临床状况的一个可测量的指标,具有准确性及可重复测量性。生物标志物为脓毒症或疑似脓毒症患者的诊断、预后、早期疾病识别、风险分层和指导临床提供了巨大帮助。既往这些生物标志物包括急性期蛋白、细胞因子、趋化因子、内皮细胞标志物、白细胞表面标志物、非编码 RNA 以及代谢物和基因表达的改变(转录组学)。本研究通过生物信息,基于机器学习方法,确定了 MCEMP1、UPP1、CD177、CYSTM1、RAB13 共 5 个 DE mRNAs 作为预测基因,可能为脓毒症的早期诊断及预后判断提供帮助。

机器学习筛选脓毒症特征预测基因是一项极具前景的发展方向,它可以帮助研究者对脓毒症的病理机制有更深入的了解。将来,使用深度神经网络对脓毒症特征预测基因进行分析,可以更好地预测脓毒症特征预测基因的表达,这将有助于改善脓毒症的治疗方法和效果。

参考文献:

[1] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-seq and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.

[2] ASHBURNER M, BALL C A, BLAKE J A, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium [J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-9.

[3] KANEHISA M, GOTO S, FURUMICHI M, et al. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(Database issue): D355-60.

[4] FRIEDMAN J, HASTIE T, TIBSHIRANI R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent [J]. *J Stat Softw*, 2010, 33(1): 1-22.

[5] HUANG M L, HUNG Y H, LEE W M, et al. SVM-RFE based feature selection and Taguchi parameters optimization for multiclass SVM classifier [J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014: 795624.

[6] BARICHELLO T, GENEROSO J S, SINGER M, et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 14.

[7] LI K, WANG S W, LI Y, et al. Identification and expression of a new type II transmembrane protein in human mast cells [J]. *Genomics*, 2005, 86(1): 68-75.

[8] RAMAN K, O'DONNELL M J, CZLONKOWSKA A, et al. Peripheral Blood MCEMP1 Gene Expression as a Biomarker for Stroke Prognosis [J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 652-8.

[9] STRBIAN D, KARJALAINEN-LINDSBERG M L, TATLISUMAK T, et al. Cerebral mast cells regulate early ischemic brain swelling and neutrophil accumulation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(5): 605-12.

[10] XIE W, CHEN L, CHEN L, et al. Silencing of long non-coding RNA MALAT1 suppresses inflammation in septic mice: role of microRNA-23a in the down-regulation of MCEMP1 expression [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(2): 179-90.

[11] CHEN J X, XU X, ZHANG S. Silence of long noncoding RNA NEAT1 exerts suppressive effects on immunity during sepsis by promoting microRNA-125-dependent MCEMP1 downregulation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(7): 956-68.

[12] WATANABE S, UCHIDA T. Cloning and expression of human uridine phosphorylase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 216(1): 265-72.

[13] ROOSILD T P, CASTRONOVO S, FABBIANI M, et al. Implications of the structure of human uridine phosphorylase 1 on the development of novel inhibitors for improving the therapeutic window of fluoropyrimidine chemotherapy [J]. *BMC Struct Biol*, 2009, 9: 14.

[14] ZHANG D, CAO D, RUSSELL R, et al. p53-dependent suppression of uridine phosphorylase gene expression through direct promoter interaction [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6899-905.

[15] WANG J, XU S, LV W, et al. Uridine phosphorylase 1 is a novel immune-related target and predicts worse survival in brain glioma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16): 5940-7.

[16] HAMASAKI M Y, SEVERINO P, PUGA R D, et al. Short-Term Effects of Sepsis and the Impact of Aging on the Transcriptional Profile of Different Brain Regions [J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 1023-31.

[17] LONG G, YANG C. A six-gene support vector machine classifier contributes to the diagnosis of pediatric septic shock [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1561-71.

[18] SACHS U J, ANDREI-SELMER C L, MANIAR A, et al. The neutrophil-specific antigen CD177 is a counter-receptor for platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(32): 23603-12.

[19] WOLFF J C, GOEHRING K, HECKMANN M, et al. Sex-dependent up regulation of CD 177-specific mRNA expression in cord blood due to different stimuli [J]. *Transfusion*, 2006, 46(1): 132-6.

[20] GÖHRING K, WOLFF J, DOPPL W, et al. Neutrophil CD177 (NB1 gp,HNA-2a) expression is increased in severe bacterial infections and polycythaemia vera [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126(2): 252-4.

[21] RASOOLI A, GHAFARI E, SAEDI H, et al. Expression changes of CD177 and MPO as novel biomarkers in lung tissue of CLP model rats [J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(6): 1321.

[22] DEMARET J, VENET F, PLASSAIS J, et al. Identification of CD177 as the most dysregulated parameter in a microarray study of purified neutrophils from septic shock patients [J]. *Immunol Lett*, 2016, 178: 122-30.

[23] MARTÍNEZ-PAZ P, ARAGÓN-CAMINO M, GÓMEZ-SANCHEZ E, et al. Gene Expression Patterns Distinguish Mortality Risk in Patients with Postsurgical Shock [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5).

[24] MASTROKOLIAS A, ARIYUREK Y, GOEMAN J J, et al. Huntington's disease biomarker progression profile identified by transcriptome sequencing in peripheral blood [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(10): 1349-56.

[25] VENANCIO T M, ARAVIND L. CYSTM, a novel cysteine-rich transmembrane module with a role in stress tolerance across eukaryotes [J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(2): 149-52.

[26] NISHIKIMI A, ISHIHARA S, OZAWA M, et al. Rab13 acts downstream of the kinase Mst1 to deliver the integrin LFA-1 to the cell surface for lymphocyte trafficking [J]. *Sci Signal*, 2014, 7(336): ra72.

[27] HALLORAN M C, WOLMAN M A. Repulsion or adhesion: receptors make the call [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18(5): 533-40.

[28] NISHIMURA N, SASAKI T. Regulation of epithelial cell adhesion and repulsion: role of endocytic recycling [J]. *J Med Invest*, 2008, 55(1-2): 9-16.

[29] FAN Y, HAN Q, LI J, et al. Revealing potential diagnostic gene biomarkers of septic shock based on machine learning analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 65.

[30] ALI H R, PROVENZANO E, DAWSON S J, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1536-43.

[31] CHEN B, KHODADOUST M S, LIU C L, et al. Profiling Tumor Infiltrating Immune Cells with CIBERSORT [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1711: 243-59.

基金项目: 安徽省医学会急诊医学临床研究项目 (Ky2021023)