

急性肺损伤的早期预警信号研究

王丽萍, 唐旭清*

(江南大学 理学院, 中国江苏 无锡 214122)

摘要: 急性肺损伤是临床上常见的健康问题, 具有较高的发病率和死亡率。识别疾病恶化的关键点及鉴定生物标志物对于有效的治疗至关重要, 疾病的分子生物标志物一般依据分子表达水平的差异来获得, 以区分疾病的正常状态和疾病状态, 即只能用于疾病的诊断而不是预测。本文基于暴露在光气和空气中的小鼠急性肺损伤生物数据, 采用单样本动态网络生物标志物的方法, 构建了急性肺损伤的早期预警信号指标, 以确定该疾病的临界点及相关的单样本特异性动态网络生物标志物。临界状态的基因功能分析和 PPI 网络分析表明: 所获得的生物标志物与细胞衰老、凋亡、炎症反应等相关。通过 MCC 算法筛选出最大团中心性排名前 10 的关键基因并展示了其热图分布, 结果显示它们在疾病进程中起着正调控的作用, 并与细胞增殖、应激反应、癌症进展和肺纤维化等相关, 进一步验证了该方法的有效性。

关键词: 动态网络; 生物标志物; 急性肺损伤(ALI); 临界状态; 早期预警信号

中图分类号: O29, Q332

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2021)06-0532-08

Study on Early Warning Signals of Acute Lung Injury

WANG Li-ping, TANG Xu-qing*

(School of Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: Acute lung injury is a common clinical health problem with high morbidity and mortality. It is very important to identify the key points of disease deterioration and biomarkers for effective treatment. Molecular biomarkers of diseases are generally obtained according to differences in molecular expression levels, by which normal and disease states are distinguished. They therefore can only be used for disease diagnosis rather than for prediction. Herein, based on the biological data of acute lung injury in mice exposed to phosgene and air, an early warning signal index of acute lung injury was constructed by using the method of single-sample dynamic network biomarkers to determine the critical point of the disease and related single-sample specific dynamic network biomarkers. Gene function and PPI network analyses of the critical state showed that the obtained biomarkers are related to cell senescence, apoptosis, inflammation, etc. The MCC algorithm was used to screen the top 10 key genes with the largest cluster centrality and their heat map distributions were shown. It was found that they play a positive role in the disease process and are related to cell proliferation, stress response, cancer progression and pulmonary fibrosis, which further verifies the effectiveness of this method.

Key words: dynamic network; biomarker; acute lung injury (ALI); critical state; early warning signal

(Life Science Research, 2021, 25(6): 532~539)

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是临床上常见的健康问题, 是各种直接和间接致伤因素引起的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤, 可

造成弥漫性肺间质及肺泡水肿, 导致急性低氧性呼吸功能不全, 发展至严重阶段(氧合指数<200)被称为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress

收稿日期: 2020-07-29; 修回日期: 2020-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11371174)

作者简介: 王丽萍(1995—), 女, 甘肃天水人, 硕士; *通信作者: 唐旭清(1963—), 男, 安徽安庆人, 博士, 江南大学教授, 主要从事智能计算、生物信息学和生态系统建模与仿真等研究, E-mail: txq5139@jiangnan.edu.cn。

syndrome, ARDS)。在过去的20年里,ARDS的死亡率一直保持在40%左右^[1]。目前,临床上可使用的ALI/ARDS的标志物很少^[1],因此,获得肺损伤患者的临床生物学信息,发现新的靶点生物标志物,对于有效治疗疾病至关重要。

疾病的进展是一个动态的过程, Lesterhuis 等^[2]通过对比复杂疾病的动态生物标志物和静态生物标志物,发现在系统状态中存在“临界点”。Dahlem 等^[3]研究表明:在某一触发因素下,“临界点”会迅速进入到疾病状态,所以可将临界点视为复杂疾病的早期预警信号。一般来说,复杂疾病的进展过程可以分为3个阶段:正常状态、疾病前状态(或临界状态)和疾病状态。疾病前状态是从正常状态到疾病状态的临界状态,在此阶段,如果采用适当的治疗仍可以恢复到正常状态,且可以收集相关信息以获取疾病的早期预警信号^[4]。Chen 等^[4]提出了动态网络生物标志物(dynamic network biomarkers, DNB)的概念,发现在疾病前状态基因调控网络的1个子模块代表疾病的信息行为,并推导出了基于网络的3个动态标准。生物标志物是生物生理状态的指标,通常用于检查生物学或医学中的器官功能或疾病状态。大多数传统的生物标志物^[5-6]是根据疾病状态和正常状态之间信息的差异表达来识别,其目的是将疾病状态与正常状态区分开,而不是预测疾病状态。确定临界点或疾病前状态的生物标志物是医学和生物学中的一个重要挑战,除了可在网络层面了解复杂疾病的分子机制之外,还可以尽早预防和治疗疾病^[7]。

前述 DNB 方法已被多个研究小组应用于复杂疾病和生理过程的分析^[8-11]。尽管该方法可以检测复杂疾病的临界状态,但在同一疾病状态下需要多个样本数据,这限制了其临床应用。Liu 等^[12]提出的单样本动态网络生物标志理论只需要1个病例样本,将其他正常样本作为参考样本,更适用于临床应用。此外, Liu 等^[13]建立了单样本“landscape”动态网络生物标志物,其将单个样本的分子网络图转化为拓扑图构建的模型可用于预测疾病的早期预警信号。赵宏倩等^[14]对乳腺癌数据的所有基因计算局部得分,并通过得分排序选取关键基因,没有使用聚类或其他启发式算法。本文基于小鼠急性肺损伤的高通量表达数据,采用单样本动态网络生物标志物的方法构建复合指标,检测疾病的早期预警信号,模块化样本特异性网

络,最大化 DNB 得分,找出了疾病的临界状态。

1 材料和方法

1.1 基因表达数据集

本研究的数据来自 GEO (Gene Expression Omnibus) 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)。根据以下3个筛选条件得到数据集 GSE2565: 1) 来源于人体组织或动物; 2) 具有多个时间序列的基因表达谱数据; 3) 同一时间节点既有患病样本的数据,也有正常样本的数据作为参考。数据来源实验是将雄性小鼠全身暴露于空气中或 32 mg/m³ 的光气中 20 min, 肺组织在暴露后 0.5 h、1 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h 收集,以确定光气暴露后基因表达的变化。每个采样点有6个病例样本和6个对照样本^[15]。使用 R3.2.5 (<http://www.R-project.org/>)对下载的数据进行预处理(矫正、标准化及表达值计算),共得到13 662个基因的表达数据,利用 Limma 程序包^[16]筛选每个时刻的差异表达基因用于后续分析。

1.2 方法

识别单个样本的临界状态需要对照样本组作为参考。通常,正常样本可用作参考样本,其表达谱可用作参考数据集,将参考样本和病例样本在每个时间节点的基因表达谱数据进行比较,可以提取单个样本的信息。

1.2.1 构建样本特异性网络

给定 n 个参考样本,参考样本数据中基因 x 和 y 之间的皮尔逊相关系数(Pearson correlation coefficient, 记为 P)可以计算为:

$$P_n(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (1)$$

其中, x_i 和 y_i 是第 i 个样本中基因 x 和 y 的表达值, \bar{x} 和 \bar{y} 是所有样本中基因 x 和 y 的平均表达值, $P_n(x, y)$ 是 n 个参考样本中两个基因(x, y)之间的相关性。

将新的单个样本 s 添加到参考样本中后,可以基于总 $n+1$ 个样本通过等式(1)重新计算两个基因之间的相关性(图 1A), 记为 $P_{n+1}(x, y)$ 。两个特定基因(x, y)的单样本相关性(记为 sP)定义如下:

$$sP(x, y) = P_{n+1}(x, y) - P_n(x, y) \quad (2)$$

$sP(x, y)$ 是由添加到参考样本中的新单个样本引起的,因此它表征了该单个样本与参考样本的

特定相关信息。由于 P 遵循正态分布, 因此等式(2)中的 sP 同样遵循具有 n 个共同样本的差分正态分布, 通过单样本网络理论^[17]可以准确评估 sP 的统计显著性。具体地, 可以通过等式(3)为每个 sP 计算“ Z ”分数, 并且可以基于“ Z ”分数从标准正态累积分布近似地获得每个 sP 的 P 值^[18]。

$$Z(x, y) = \frac{sP(x, y)}{[1 - P_n^2(x, y)]/(n-1)} \quad (3)$$

通过等式(2)计算差异基因中所有基因对之间的相关性 sP , 通过等式(3)评估其显著性, 如果它们的 sP 显著, 则认为在两个基因之间有边缘连接。以差异基因为顶点, sP 的值作为连接边的权重, 构建单个样本特异性网络(图 1B)。采用 k-means 聚类算法将网络分解为基于 sP 的多个模块(图 1C)。

1.2.2 量化临界状态的复合指标

$X = x_i^t (i=1, \dots, n)$ 是 $t=1, \dots, T$ 个时间点病例样本中的基因集, $\tilde{X} = \tilde{x}_i^t$ 是参考样本中的基因集, X_D 为目标动态网络生物标志物集。新样本中基因的表达偏差可以表示为与其参考分布的预期距离的平均值:

$$sD_D^t = \frac{1}{|X_D|} \sum_{x_i^t \in X_D} |x_i^t - (\tilde{x}_i^t)| \quad (4)$$

其中, \tilde{x}_i^t 表示 n 个参考样本中基因 x_i 在时间 t 的平均表达水平。

s -DNB 组内基因的相关性可以建模为组内成员之间成对 sP 绝对值的均值:

$$s\tilde{P}_D = \frac{1}{|X_D| \cdot (|X_D| - 1)} \sum_{x_i^t, x_j^t \in X_D} |sP(x_i^t, x_j^t)| \quad (5)$$

s -DNB 组内基因和组外其他基因的相关性可以建模为:

$$s\tilde{P}_D^t = \frac{1}{|X_D| \cdot (|X_D| - |X_D^t|)} \sum_{x_i^t \in X_D, x_j^t \notin X_D^t} |sP(x_i^t, x_j^t)| \quad (6)$$

基于网络分解的模块, 我们使用等式(7)来评估每一个模块:

$$F_D^t = \frac{sD_D^t \cdot s\tilde{P}_D^t}{s\tilde{P}_D} \quad (7)$$

等式(7)就是依据系统接近临界状态时出现 3 种现象来构造的^[4]。根据等式(7)计算出来的指标值是每个时刻每一个模块的分值, 选择每个时刻得分最高的模块作为当前时刻的候选 s -DNB (图 1D), 并设置 s -DNB 的评分为 α 。基于 DNB 理论,

所有时刻得分最高的点视为该样本的临界状态, 该时刻对应的候选 s -DNB 模块为整个过程的 s -DNB 模块。

2 结果与分析

在每个采样点, 对当前时刻基因做差异分析, 设置参数 P 为 0.05, $\log_2(FC)$ (FC : fold change) 为 0.5。8 个时间点分别获得了 53、135、721、896、439、475、714、625 个差异表达基因, 取其并集共得到 2 308 个基因, 差异基因的火山图见图 2。通过对差异基因进行 1.2 中的操作, 最终确定急性肺损伤的临界状态在 8 h, 由于个体差异, 不同样本的 s -DNB 不完全相同, 根据试验的经验值, 设置 s -DNB 的评分为 $\alpha=4.0$, 分别得到 6 个病例样本的 s -DNB 模块。生物实验(GSE2565)发现, 最突出的生理影响发生在接触后 8 h 内, 肺水肿增加, 最终存活率下降。在因氯化碳吸入引起急性肺损伤的小鼠中, 12 h 后观察到 50%~60% 的死亡率, 24 h 后观察到 60%~70% 的死亡率^[15]。具体地, 图 3 显示了复合指标 F 的变化情况, 6 个病例样本在临界状态的得分分别为 6.333 3、5.853 7、5.294 6、5.739 5、4.592 8、4.979 8。从图 3 可以看到, 第 4 个时间点(8 h)的值最大, 且超过给定阈值 4.0, 表明基于 s -DNB 的预测与实际疾病发展一致。

s -DNB 是代表疾病从正常状态过渡到疾病状态的重要网络, 因此它们与发病机理中涉及的基因相关联。本研究采用生物信息学数据库 DAVID (<https://david.abcc.ncifcrf.gov/>)^[19] 中的 GO 注释和 KEGG 通路分析来研究 s -DNB 的生物功能行为。由于 s -DNB 模块越大, 包含的冗余基因可能越多, 所以我们对个数为 130 的 s -DNB 模块进行了 GO 分析, 发现所识别的 s -DNB 基因与炎症反应、细胞趋化性、细胞增殖、调亡的负调控、细胞黏附连接、氧化应激反应等有关, 具体见表 1。文献研究表明: 细胞调亡的失调在急性肺损伤和其他相关疾病的发生中起着至关重要的作用^[20-21]; 急性肺损伤是肺部炎症反应的广泛表现^[22]。KEGG 通路分析结果显示, s -DNB 中的基因与细胞衰老、调亡、免疫、氧化应激反应等有关, 具体见表 2。文献研究表明: 内质网中的部分蛋白质加工有助于肺纤维化的发生^[23]; p53 通路基因在癌症易感性位点中显著富集, 肿瘤易感基因通常在癌症中发生突变^[24]。

为了分析 s -DNB 的动力学分子机制, 我们进

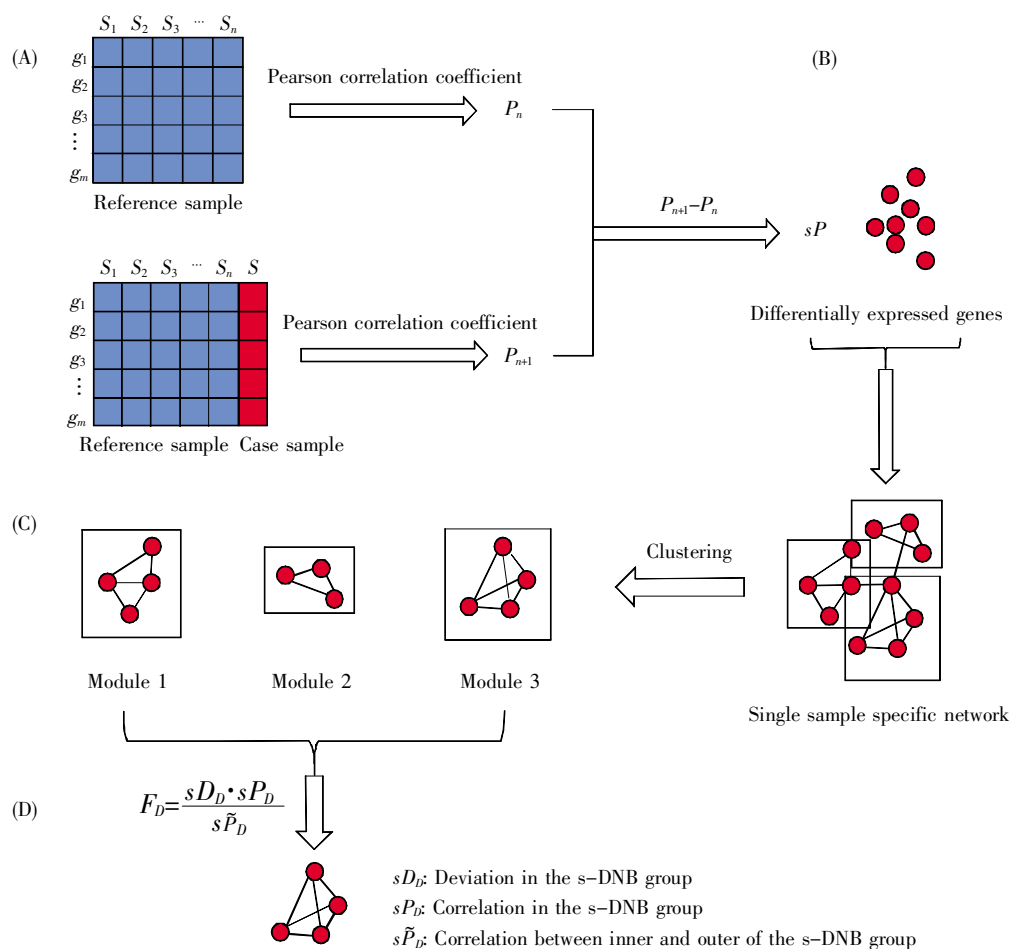


图 1 识别单个样本中候选 s-DNB 的算法流程图

(A) 单个样本基因相关性计算; (B) 单个样本特异性网络构建; (C) 聚类; (D) 复合指标计算。

Fig.1 Algorithm flow chart for identifying candidate s-DNB in a single sample

(A) Gene correlation calculation of a single sample; (B) Construction of a single sample-specific network; (C) Clustering; (D) Calculating composite indicators.

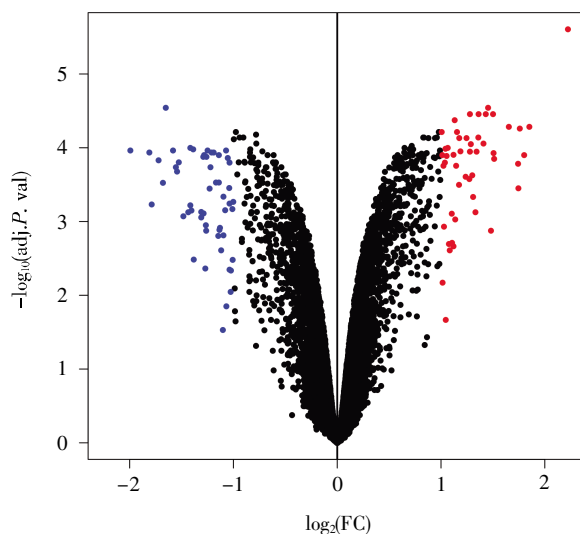


图 2 差异基因的火山图

$P < 0.05$, $|\log_2(FC)| > 0.5$, 红色表示上调基因, 蓝色表示下调基因。

Fig.2 Volcano map of differential genes

$P < 0.05$, $|\log_2(FC)| > 0.5$, red means up-regulated genes, and blue means down-regulated genes.

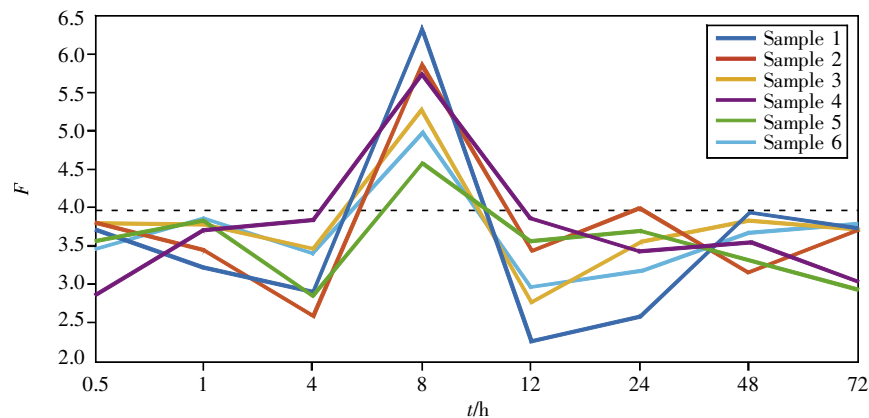


图3 复合指标变化曲线

横坐标表示肺组织暴露时间, 纵坐标表示复合指标, 6条折线代表6个病例样本复合指标的变化情况。

Fig.3 The changing curves of composite indicator

The abscissa represents the lung tissue exposure time, the ordinate represents the composite index, and the six broken lines represent the changes in the composite indexes of six case samples.

表1 GO 功能分析
Table 1 GO function analysis

GO term	Description	Gene	P value
GO: 0005913	Cell-cell adherens junction	<i>HSP90AB1, PPL, PKP3, EIF5, FASN, NDRG1, HSPA1A, SFN, DNAJB1, HSPA5, PRDX1, EPHA2</i>	7.12E-06
GO: 0043066	Negative regulation of apoptotic process	<i>HSP90AB1, GCLC, ASNS, HSPA1B, STAT3, PLAUR, CDKN1A, HIF1A, BTG2, LTF, HSPA5, THBS1, NQO1, ANGPTL4</i>	1.76E-04
GO: 0060326	Cell chemotaxis	<i>GM2023, CCL2, CCL19, HBEGF, ABCC1, EPHA2</i>	2.21E-04
GO: 0006954	Inflammatory response	<i>GM2023, CCL2, CHIL1, GM2564, MAP2K3, S100A9, CCL19, THBS1, EPHA2</i>	2.99E-03
GO: 0001666	Response to hypoxia	<i>HIF1A, CCL2, ADM, HMOX1, TACC3, ANGPTL4</i>	1.15E-02
GO: 0008284	Positive regulation of cell proliferation	<i>KLF5, HIF1A, ATF3, EREG, ADM, FABP4, HBEGF, THBS1, FGFBP1, STAT3</i>	1.43E-02

表2 KEGG 通路分析
Table 2 KEGG pathway analysis

KEGG pathway	Description	Gene	P value
mmu04141	Protein processing in endoplasmic reticulum	<i>HSP90AB1, HSPH1, NPLOC4, HSP90AA1, HSPA1A, DNAJB1, HSPA1B, HSPA5, PPP1R15A</i>	3.34E-04
mmu04115	p53 signaling pathway	<i>CDKN1A, GADD45G, PMAIP1, SFN, THBS1, GADD45B</i>	6.26E-04
mmu00480	Glutathione metabolism	<i>GSTA1, GPX2, GSTA2, GSR, GCLC, PGD, GSTO1</i>	2.02E-05
mmu00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	<i>GSTA1, GSTA2, GSTO1, CBR3</i>	2.86E-02

一步构建了 s-DNB 模块的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图(图 4)。PPI 网络从系统的角度论述了疾病的分子机制, 网络中包含 104 个 s-DNB 基因节点和 300 条相互作用关系。使用 CytoHubba 插件中的 MCC (maximal clique centrality)算法计算网络中每个节点的最大团中心性, 筛选出最大团中心度排名前 10 的关键基因: *HSPA5* (heat shock protein 5)、*HSPA9* (heat shock protein 9)、*HSPA1A* (heat shock protein 1A)、*HSPA1B* (heat shock protein 1B)、*HS-*

PB1 (heat shock protein 1)、*HSPB8* (heat shock protein 8)、*HSPH1* (heat shock 105 kDa/110 kDa protein 1)、*HSP90AA1* [heat shock protein 90, alpha (cytosolic), class A member 1]、*HSP90AB1* [heat shock protein 90 alpha (cytosolic), class B member 1]、*DNAJB1* [DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 1], 这 10 个关键基因的热图展示见图 5, 可以看到所选基因在病例样本中的表达值均高于参考样本的表达值, 说明这些基因在疾病的发展进程中起着正调控的作用。

HSP90AA1 和 HSP90AB1 同属于 HSP90 家族, 在信号转导、蛋白质折叠、蛋白质降解和形态演变中具有关键作用^[25]。HSPA5、HSPA9、HSPA1A 和 HSPA1B 都是 HSP70 家族成员。HSPA5 参与内质网中蛋白质的折叠和组装, Shen 等^[26]发现, HSPA5 与 ATF6 相结合在响应内质网应激时彼此分离, 并通过抑制高尔基体定位信号和细胞分裂来保留内质网中的 ATF6, 在内质网应激期间 HSPA5 的解离使 ATF6 可以转运至高尔基体。HSPA9 主要位于线粒体, 也存在于内质网、质膜和细胞质囊泡中, 在细胞增殖、应激反应和线粒体维持中起作用。HSPA1A 和 HSPA1B 又称 HSP70-1 和 HSP70-2, 研究表明二者的同时消耗可抗癌细胞增殖^[27]。

Choi 等^[28]发现 HSPB1 可以抵抗细胞压力, 并与癌症进展和肺纤维化有关; Li 等^[29]分析了 *HSPB1* 基因多态性与肺癌患者放射性损伤风险之间的关系, 发现 *HSPB1* 的 RS2868371 基因型可能与辐射引起的食道损害有关。HSPB8 在多种癌症中发挥作用: 通过激活 ERK-CREB 途径促进癌细胞的生长, 并可能成为胃癌患者的潜在预后因素^[30]; 通过抑制磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 途径减少肝癌细胞的迁移^[31]; 可以调节乳腺癌细胞的增殖和迁移^[32]等。Liang 等^[33]的研究表明, 用白介素-1 β 抗体或 HSPH1 抑制剂治疗可减轻急性肺损伤大鼠的肺损伤; Lenna 等^[34]发现 DNAJB1 与肺动脉高压的严重程度(通过肺动脉压测量)呈正相关。这些

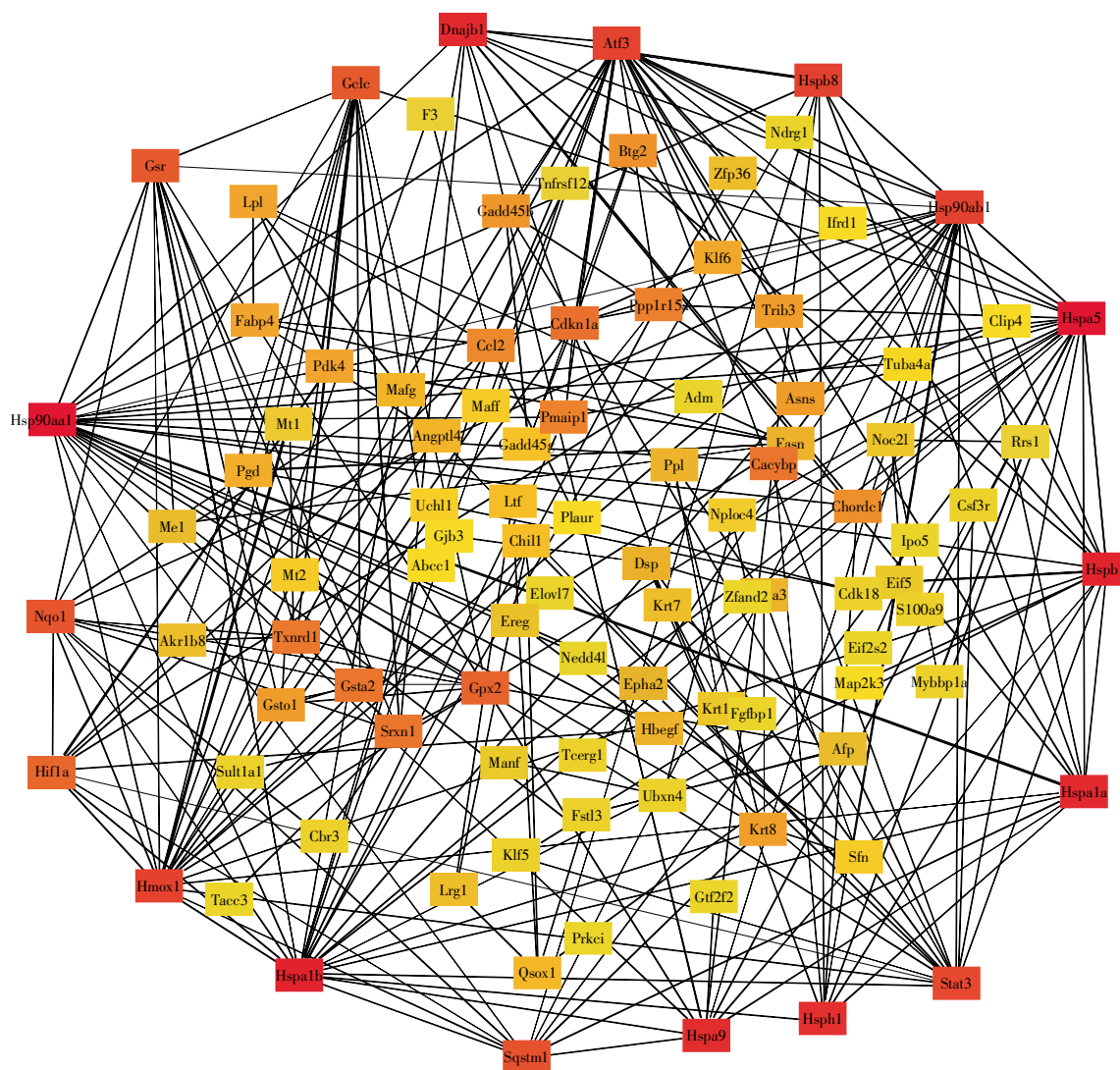


图 4 PPI 网络图

颜色表示节点度的变化,颜色越红,度越大。

Fig.4 PPI network diagram

The colors represent the change in the degree of nodes. The redder the color, the greater the degree.

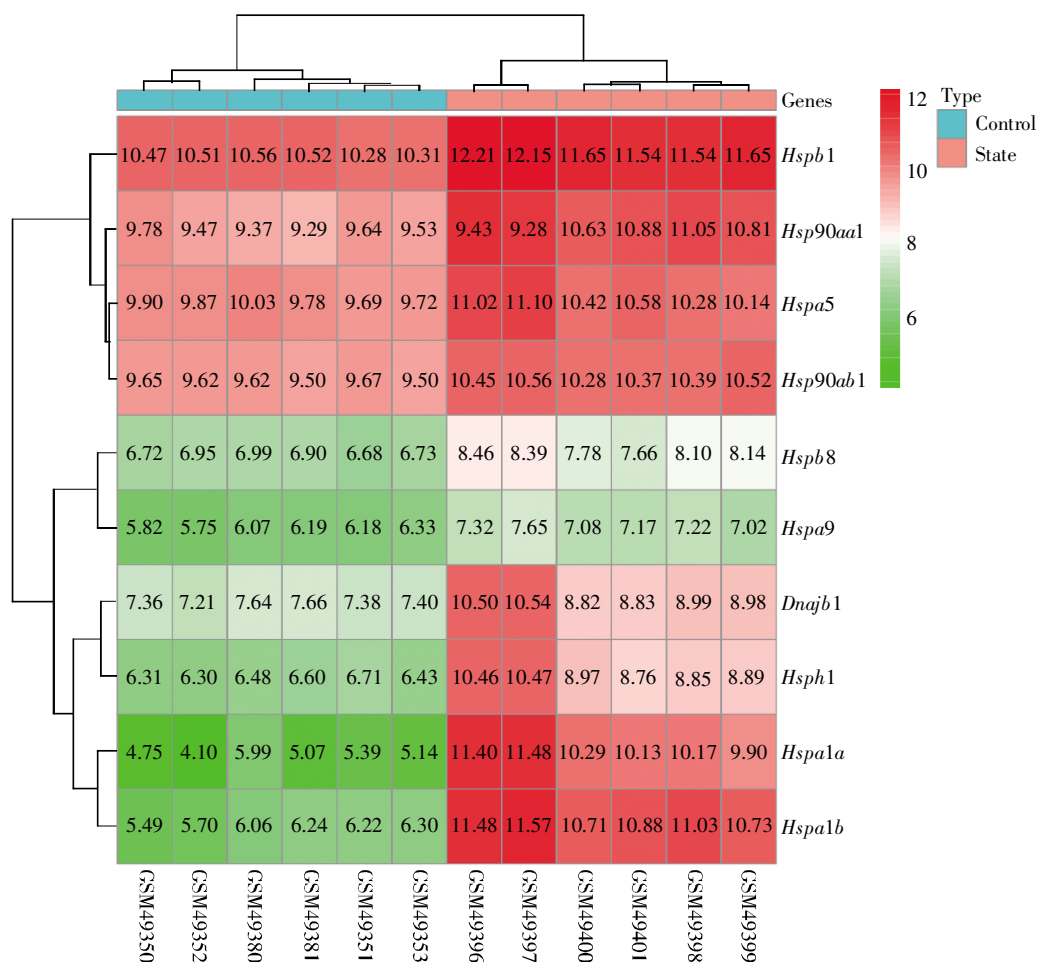


图5 10个关键基因在所有样本中的热图

Fig.5 Heatmap of 10 key genes in all samples

已有的研究进一步验证了我们方法的有效性。

3 结论

与一般生物标志物相比, 动态网络生物标志物更适合于表征系统状态的转移。本研究基于差异关联的信息预测疾病状态, 构造用于量化单个样本的早期预警信号。我们使用肺组织暴露在光气和空气中的小鼠急性肺损伤生物数据, 基于差异基因之间的差分皮尔逊相关系数构建样本特异性网络并模块化, 根据系统达到临界状态分子网络的3种变化构建早期预警信号, 识别出了s-DNB模块, 找到了疾病的临界点。指标变化显示, 在8h系统达到了临界状态, 这与原始数据[暴露后4~12h, 光气暴露小鼠的谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)水平明显高于空气暴露小鼠, 且小鼠在接触光气8h内, 肺水肿增加, 最终存活率下降]相吻合。针对关键基因的功能分析、PPI网络分析、热图展示以及相关文献报

道, 都进一步验证了我们方法的有效性。此外, 文中用于检测临界状态的s-DNB评分的阈值是本研究中的经验值, 但它对结果没有显著影响。由于个体差异性, 同一疾病的每个个体都有不同的DNB, 要确定每种疾病所有个体的共同临界阈值可能需要整个群体的数据, 以系统有效的方式识别s-DNB阈值是我们未来的重要工作。

参考文献(References):

- [1] BUTT Y, KURDOWSKA A, ALLEN T C. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2016, 140(4): 345-350.
- [2] LESTERHUIS W J, BOSCO A, MILLWARD M J, *et al.* Dynamic versus static biomarkers in cancer immune checkpoint blockade: unravelling complexity[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16(4): 264-272.
- [3] DAHLEM M A, KURTHS J, FERRARI M D, *et al.* Understanding migraine using dynamic network biomarkers[J]. Cephalalgia, 2015, 35(7): 627-630.
- [4] CHEN L N, LIU R, LIU Z P, *et al.* Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers[J]. Scientific Reports, 2012, 2: 342.

- [5] LIU Z P. Identifying network-based biomarkers of complex diseases from high-throughput data[J]. *Biomarkers in Medicine*, 2016, 10(6): 633–650.
- [6] LIU R, WANG X D, AIHARA K, *et al.* Early diagnosis of complex diseases by molecular biomarkers, network biomarkers, and dynamical network biomarkers[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2014, 34(3): 455–478.
- [7] LIU R, LI M Y, LIU Z P, *et al.* Identifying critical transitions and their leading biomolecular networks in complex diseases[J]. *Scientific Reports*, 2012, 2: 813.
- [8] LI M Y, ZENG T, LIU R, *et al.* Detecting tissue-specific early warning signals for complex diseases based on dynamical network biomarkers: study of type 2 diabetes by cross-tissue analysis[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2014, 15(2): 229–243.
- [9] LIU X P, LIU R, ZHAO X M, *et al.* Detecting early-warning signals of type 1 diabetes and its leading biomolecular networks by dynamical network biomarkers[J]. *BMC Medical Genomics*, 2013, 6(Suppl. 2): S8.
- [10] YU X T, LI G J, CHEN L N, *et al.* Prediction and early diagnosis of complex diseases by edge-network[J]. *Bioinformatics*, 2014, 30(6): 852–859.
- [11] ZENG T, ZHANG C C, ZHANG W W, *et al.* Deciphering early development of complex diseases by progressive module network[J]. *Methods*, 2014, 67(3): 334–343.
- [12] LIU X P, XIAO C, LIU R, *et al.* Quantifying critical states of complex diseases using single-sample dynamic network biomarkers[J]. *PLoS Computational Biology*, 2017, 13(7): e1005633.
- [13] LIU X P, CHANG X, LENG S Y, *et al.* Detection for disease tipping points by landscape dynamic network biomarkers[J]. *National Science Review*, 2019, 6(4): 775–785.
- [14] 赵宏倩, 高洁. 基于三维景观动态网络生物标志物识别乳腺癌细胞分化的临界状态[J]. *生物医学工程学杂志*(ZHAO Hong-qian, GAO Jie. Identifying critical state of breast cancer cell differentiation based on landscape dynamic network biomarkers[J]. *Journal of Biomedical Engineering*), 2020, 37(2): 304–310.
- [15] SCIUTO A M, PHILLIPS C S, ORZOLEK L D, *et al.* Genomic analysis of murine pulmonary tissue following carbonyl chloride inhalation[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2005, 18(11): 1654–1660.
- [16] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, *et al.* *Limma* powers differential expression analyses for RNA-seq and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(7): e47.
- [17] LIU X P, WANG Y T, JI H B, *et al.* Personalized characterization of diseases using sample-specific networks[J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(22): e164.
- [18] SPRINTHALL R C. *Basic Statistical Analysis*[M]. 9th ed. Upper Saddle River: Pearson, 2011.
- [19] SHERMAN B T, HUANG D W, TAN Q, *et al.* DAVID knowledgebase: a gene-centered database integrating heterogeneous gene annotation resources to facilitate high-throughput gene functional analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2007, 8: 426.
- [20] MARTIN T R, NAKAMURA M, MATUTE-BELLO G. The role of apoptosis in acute lung injury[J]. *Critical Care Medicine*, 2003, 31(4 Suppl.): S184–S188.
- [21] CHOPRA M, REUBEN J S, SHARMA A C. Acute lung injury: apoptosis and signaling mechanisms[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2009, 234(4): 361–371.
- [22] JR D H C, MACINTIRE D K, TYLER J W. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian North American Edition*, 2001, 23(8): 712–724.
- [23] LAWSON W E, CROSSNO P F, POLOSUKHIN V V, *et al.* Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection[J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2008, 294(6): L1119–L1126.
- [24] STRACQUADANIO G, WANG X T, WALLACE M D, *et al.* The importance of p53 pathway genetics in inherited and somatic cancer genomes[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(4): 251–265.
- [25] CHEN B, PIEL W H, GUI L M, *et al.* The HSP90 family of genes in the human genome: insights into their divergence and evolution[J]. *Genomics*, 2005, 86(6): 627–637.
- [26] SHEN J S, CHEN X, HENDERSHOT L, *et al.* ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals[J]. *Developmental Cell*, 2002, 3(1): 99–111.
- [27] ROHDE M, DAUGAARD M, JENSEN M H, *et al.* Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms[J]. *Genes & Development*, 2005, 19(5): 570–582.
- [28] CHOI S H, NAM J K, KIM B Y, *et al.* HSPB1 inhibits the endothelial-to-mesenchymal transition to suppress pulmonary fibrosis and lung tumorigenesis[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(5): 1019–1030.
- [29] LI X F, XU S, CHENG Y, *et al.* HSPB1 polymorphisms might be associated with radiation-induced damage risk in lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. *Tumour Biology*, 2016, 37(5): 5743–5749.
- [30] SHEN J, LI M Z, MIN L. HSPB8 promotes cancer cell growth by activating the ERK-CREB pathway and is indicative of a poor prognosis in gastric cancer patients[J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(6): 2978–2986.
- [31] MATSUSHIMA-NISHIWAKI R, TOYODA H, TAKAMATSU R A, *et al.* Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 2017, 1863(6): 1629–1639.
- [32] PICCOLELLA M, CRIPPA V, CRISTOFANI R, *et al.* The small heat shock protein B8 (HSPB8) modulates proliferation and migration of breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10400–10415.
- [33] LIANG Y F, LUO J Q, YANG N L, *et al.* Activation of the IL-1 β /KLF2/HSPH1 pathway promotes STAT3 phosphorylation in alveolar macrophages during LPS-induced acute lung injury[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(3): BSR20193572.
- [34] LENNA S, FARINA A G, MARTYANOV V, *et al.* Increased expression of endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with limited cutaneous systemic sclerosis and pulmonary arterial hypertension[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2013, 65(5): 1357–1366.

(上接第 531 页)

- [12] 吴文君, 高希武, 张帅. 生物农药科学使用指南[M]. 北京: 化学工业出版社(WU Wen-jun, GAO Xi-wu, ZHANG Shuai. *Guidelines for the Scientific Use of Biological Pesticides*[M]. Beijing: Chemical Industrial Press), 2017: 6–249.
- [13] 纪明山. 新编农药科学实用技术[M]. 北京: 化学工业出版社(JI Ming-shan. *New Practical Technology for Pesticide Sciences*[M]. Beijing: Chemical Industrial Press), 2019: 11–99.
- [14] 张帅. 2018 年全国农业有害生物抗药性监测结果及科学用药建议[J]. 中国植保导刊(ZHANG Shuai. *Pesticide-resistance monitoring results of agricultural pests and recommendations for scientific pesticide use in 2018*[J]. *China Plant Protection*), 2019, 39(3): 63–67, 72.
- [15] 周晓榕, 常静, 庞保平, 等. 内蒙古小菜蛾种群数量动态及抗药性监测[J]. 应用昆虫学报(ZHOU Xiao-rong, CHANG Jing, PANG Bao-ping, *et al.* Population dynamics and insecticide resistance of *Plutella xylostella* in Inner Mongolia[J]. *Chinese Journal of Applied Entomology*), 2013, 50(1): 173–179.
- [16] ZHOU L J, HUANG J G, XU H H. Monitoring resistance of field populations of diamondback moth *Plutella xylostella* L. (Lepidoptera: Yponomeutidae) to five insecticides in south China: a ten-year case study[J]. *Crop Protection*, 2011, 30(3): 272–278.
- [17] 徐文平. 啉虫丙酯: 防治鳞翅目害虫的新颖杀虫剂[J]. 世界农药(XU Wen-ping. *Pyridalyl: novel insecticide for the control of Lepidoptera pests*[J]. *World Pesticide*), 2006, 28(1): 51–53.
- [18] SAKAMOTO N, SAITO S, HIROSE T, *et al.* The discovery of pyridalyl: a novel insecticidal agent for controlling lepidopterous pests[J]. *Pest Management Science*, 2004, 60(1): 25–34.