

高原肺水肿新型生物标记物的研究

袁牧, 邢伟, 徐祥

(陆军军医大学大坪医院中心实验室, 重庆 400042)

摘要: **目的** 研究高原肺水肿的发生和早期进展潜在生物标志物, 进一步为高海拔肺水肿的发病和早期进展机制提供理论基础。**方法** 从 GEO 数据库中提取出人类基因表达谱 GSE52209, 使用 R 软件在数据集中筛选急进入高原 48~72 h 内高原适应组和高原肺水肿组的差异表达基因 (DEGs), 通过 GO 和 KEGG 探究高原肺水肿的发生和早期进展机制, 利用 cytoscape 软件的网络分析算法鉴定枢纽基因, 利用 Lasso-Cox 回归分析和 ROC 曲线分析预测和验证诊断标记物, 利用 R 软件检测数据集中枢纽基因的相对表达水平, 利用 networkanalyst 和 cytoscape 软件鉴定与枢纽基因作用的 miRNA 和枢纽 miRNA。**结果** 共鉴定出 DEGs 216 个, 其中 196 个基因表达上调, 20 个基因表达下调; GO 和 KEGG 分析结果显示, DEGs 主要与代谢异常和氧化应激相关; 共筛选出 7 个高原肺水肿诊断标记物 (ARRB2、RPLP0、JAK2、ICAM1、ESPL1、RAD54L、SEC61A1), 结合 gene-miRNA 网络, hsa-miR-335-5p、hsa-miR-16-5p、hsa-miR-149-5p 和 hsa-miR-615-3p 可能是高原肺水肿发生和早期进展相关的枢纽 miRNA。**结论** ARRB2、RPLP0、JAK2、ICAM1、ESPL1、RAD54L、SEC61A1、hsa-miR-335-5p、hsa-miR-16-5p、hsa-miR-149-5p 和 hsa-miR-615-3p 可能是高原肺水肿发病和早期进展的重要生物标志物, 其中 ARRB2、RPLP0、JAK2、ICAM1、ESPL1、RAD54L 和 SEC61A1 可能是高原肺水肿的早期诊断标记物。

关键词: 高原肺水肿; 发病机制; 诊断; 生物标志物; 枢纽基因; miRNA

中图分类号: R563

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.15.003

文章编号: 1006-1959(2023)15-0012-07

Research on Novel Biomarkers of High Altitude Pulmonary Edema

YUAN Mu, XING Wei, XU Xiang

(Central Laboratory of Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To study the potential biomarkers of the occurrence and early progression of high altitude pulmonary edema, and to further provide a theoretical basis for the pathogenesis and early progression of high altitude pulmonary edema. **Methods** The human gene expression profile GSE52209 was extracted from the GEO database. R software was used to screen differentially expressed genes (DEGs) between the high-altitude adaptation group and the high-altitude pulmonary edema group within 48-72 h after rapid entry into the plateau in the data set. GO and KEGG were used to explore the mechanism of the occurrence and early progression of high-altitude pulmonary edema. The MCC algorithm of cytoscape software was used to identify hub genes. Lasso-Cox regression analysis and ROC curve analysis were used to predict and verify diagnostic markers. R software was used to detect the relative expression level of hub genes in the data set. Networkanalyst and cytoscape software were used to identify miRNAs and hub miRNAs that interact with hub genes. **Results** A total of 216 DEGs were identified, of which 196 genes were up-regulated and 20 genes were down-regulated. GO and KEGG analysis showed that DEGs were mainly related to metabolic abnormalities and oxidative stress. A total of 7 diagnostic markers of high altitude pulmonary edema (ARRB2, RPLP0, JAK2, ICAM1, ESPL1, RAD54L, SEC61A1) were screened out. Combined with gene-miRNA network, hsa-miR-335-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-149-5p and hsa-miR-615-3p may be hub miRNAs related to the occurrence and early progression of high altitude pulmonary edema. **Conclusion** ARRB2, RPLP0, JAK2, ICAM1, ESPL1, RAD54L, SEC61A1, hsa-miR-335-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-149-5p and hsa-miR-615-3p may be important biomarkers for the pathogenesis and early progression of high altitude pulmonary edema. ARRB2, RPLP0, JAK2, ICAM1, ESPL1, RAD54L and SEC61A1 may be early diagnostic markers for high altitude pulmonary edema.

Key words: High altitude pulmonary edema; Pathogenesis; Diagnosis; Biomarkers; Key hub genes; miRNA

高海拔地区的平原旅行者可能患高原肺水肿 (high altitude pulmonary edema, HAPE), 这是一种在

高原地区严重和较为常见的疾病^[1], 其症状与海拔上升的高度和速度有关^[2]。急性高原肺水肿发生时, 首先表现为间质性肺水肿, 后发展为肺泡性肺水肿。间质性肺水肿症状不明显, 这些患者经常被误诊, 导致预后不良。目前, HAPE 的常规诊断是基于临床表现和医学影像学表现, 通常表现为无或少痰和非特异性胸片表现, 与典型 HAPE 不同^[3]。因此, 迫切需要在早期 HAPE 患者中检测出新的生物标志物来明确高原肺水肿从而改善患者预后, 检测血液的非

基金项目: 1. 陆军特色医学中心军事医学前沿创新能力培养计划 (编号: 2019CXJSB017); 2. 重庆市教育委员会新冠病毒感染与防治应急专项 (编号: KYYJ2020009)

作者简介: 袁牧 (1991.10-), 男, 江苏海安人, 硕士研究生, 主要从事间充质干细胞抗炎研究

通讯作者: 徐祥 (1972.9-), 男, 云南昆明人, 博士, 研究员, 主要从事间充质干细胞抗炎研究

侵入性生物标志物创伤小,灵敏性较高,其也可能是高原肺水肿靶向治疗的重要基因。高通量技术已被用于探索生物标志物^[4],生物信息学分析已经探索出了多种疾病的生物标志物^[5,6]。本研究通过生物信息学方法分析高原肺水肿分子机制和潜在生物标志物,利用 GEO 数据库鉴定适应高原组和高原肺水肿组中的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)和枢纽基因,对 DEGs 进行 GO 和 KEGG 富集分析,探索高原肺水肿的发生机制,构建与枢纽基因作用的 gene-miRNA 网络,确定靶向枢纽基因的枢纽 miRNA,寻找高原肺水肿潜在的生物标记物。

1 资料与方法

1.1 高原肺水肿 DEGs 的鉴定 使用 R 软件包的 GEO-query 软件包(版本 4.0.3, <http://r-project.org/>)从 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中下载 mRNA 高通量测序数据集 GSE52209,数据集为急进入高原后 2~3 d 内适应高原和发生高原肺水肿两组转录组数据。使用 R 软件的“limma”包鉴别数据集中的 DEGs,用“ggplot2”包制作火山图,用“pheatmap”包制作热图,adj. $P < 0.05$ 和 $|\log_2FC| > 1$ 的基因被认为是 DEGs。

1.2 DEGs 的富集分析 上传 DEGs 到在线网站 metascape(<https://metascape.org/>),选择 custom analysis 选项 Enrichment 中 GO Molecular Functions、GO Biological Processes、GO Cellular Components 和 KEGG Pathway 分析后得出包含分子功能、生物学过程、细胞组分 3 种分析的 GO 分析和 KEGG 分析。

1.3 蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络的建立和枢纽基因的鉴定 PPI 分析使用在线网站(<https://cn.string-db.org/>)进行,使用置信值 > 0.4 来识别 PPI 对,用“igraph”包绘制 PPI 网络图。然后,用 cytoscape 软件建立一个基于 DEGs 的 PPI 网络,使用该软件的 CytoHubba 插件中 MCC 算法通过计算不同 DEGs

连接度鉴定出 DEGs 的枢纽基因。

1.4 预测和验证诊断性生物标记物及其表达水平比较 使用“glmnet”包,整合患病状态和基因表达数据进行 Lasso-Cox 回归分析,使用十折交叉验证构建疾病诊断模型,进行诊断标记物的预测。使用“pROC”包对数据集的枢纽基因进行 ROC 曲线分析,并使用“ggplot2”包对结果进行可视化,曲线下面积(area under the curve, AUC) > 0.7 的基因被认为具有良好的诊断价值。将数据矩阵按照生物标记物分组,使用基于 R 语言的生物信息学分析平台“Sangerbox 3.0”中的“多组箱线图”模块绘制箱式图得到两组生物标记物基因表达水平的比较,统计学分析采用双侧 t 检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

1.5 作用于枢纽基因的 miRNAs 鉴定 使用在线网站 networkanalyst 3.0(<https://www.networkanalyst.ca/>)相关联 miRTarBase v8.0 数据库鉴定出与枢纽基因作用的 miRNA,并用 cytoscape3.7.2 软件绘制它们与枢纽基因的相互作用网,根据 miRNA 与枢纽基因作用的个数鉴定枢纽 miRNA。

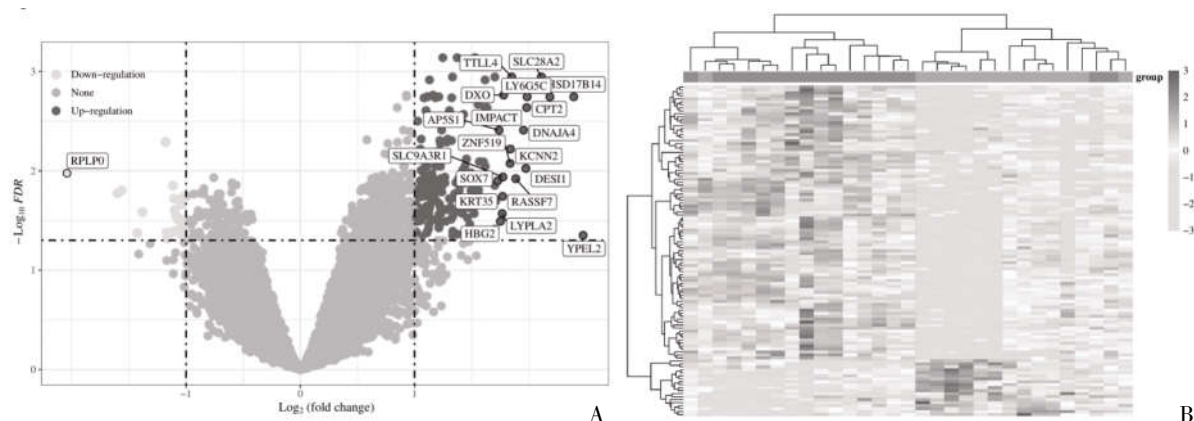
2 结果

2.1 DEGs 的数据预处理和鉴定 共鉴定 216 个 DEGs,其中上调 DEGs 有 196 个,下调 DEGs 有 20 个,见表 1;差异基因火山图见图 1A;基因热图中,G1 为高原适应组,G2 为 HAPE 组,见图 1B。

2.2 DEGs 的富集分析 GO 分析显示,DEGs 主要与无机分子实体跨膜转运转运蛋白活性、抑制蛋白家族结合、乳腺发育、嘌呤核碱基跨膜转运蛋白活性、细胞对氧化应激的反应等功能有关,见图 2A;KEGG 通路分析显示,DEGs 在多种通路中富集,包括 cAMP 信号通路、甲状旁腺激素合成、分泌和作用、促性腺激素释放激素分泌、生长激素合成、分泌和作用、胶质瘤、甲型流感通路,见图 2B。

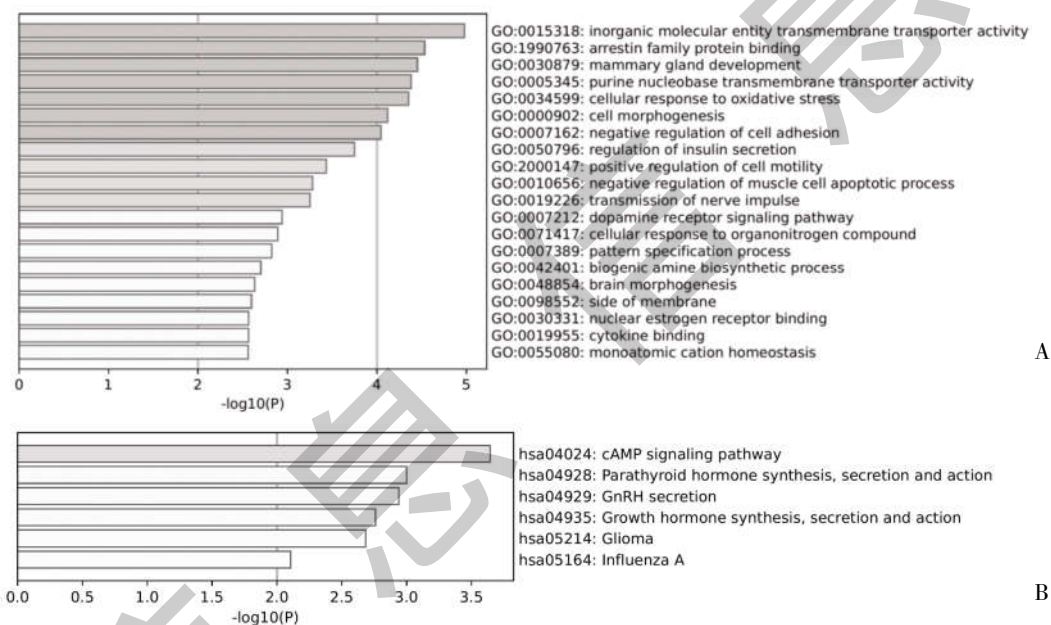
表 1 采用 MCC 算法对相互作用个数排名前 10 的 hub 基因进行评分排序

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
1	ARRB2	11	5	ESPL1	6
2	RPSA	7	7	GNG13	5
2	RPLP0	7	7	GNRH1	5
2	JAK2	7	7	RAD54L	5
5	ICAM1	6	10	SEC61A1	4



注:A:DEGs 的火山图;B:DEGs 的热图

图 1 DEGs 的鉴定



注:A:GO 富集分析;B:KEGG 富集分析

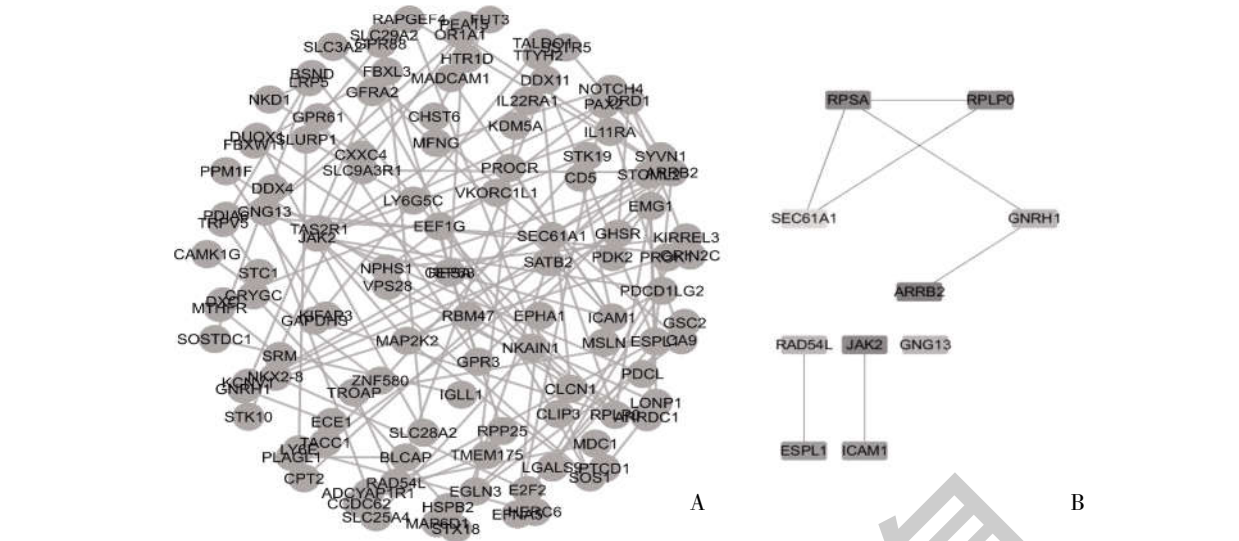
图 2 DEGs 的 GO 和 KEGG 富集分析

2.3 PPI 网络的构建与枢纽基因的鉴定 利用 Cytoscape 进行 PPI 分析和可视化(图 3A),根据每个枢纽基因与其它差异基因作用的个数,确定 ARRB2、RPSA、RPLP0、JAK2、ICAM1、ESPL1、GNG13、GNRH1、RAD54L、SEC61A1 可作为枢纽基因(图 3B),枢纽基因可能对高原肺水肿的发生和早期进展有重要作用。

2.4 诊断性生物标记物的筛选和鉴定 使用 Lasso-Cox 回归算法从枢纽基因中识别出 7 个可能具有诊断效用的生物标志物 ARRB2、RPLP0、JAK2、ICAM1、ESPL1、RAD54L 和 SEC61A1(图 4A、图 4B),

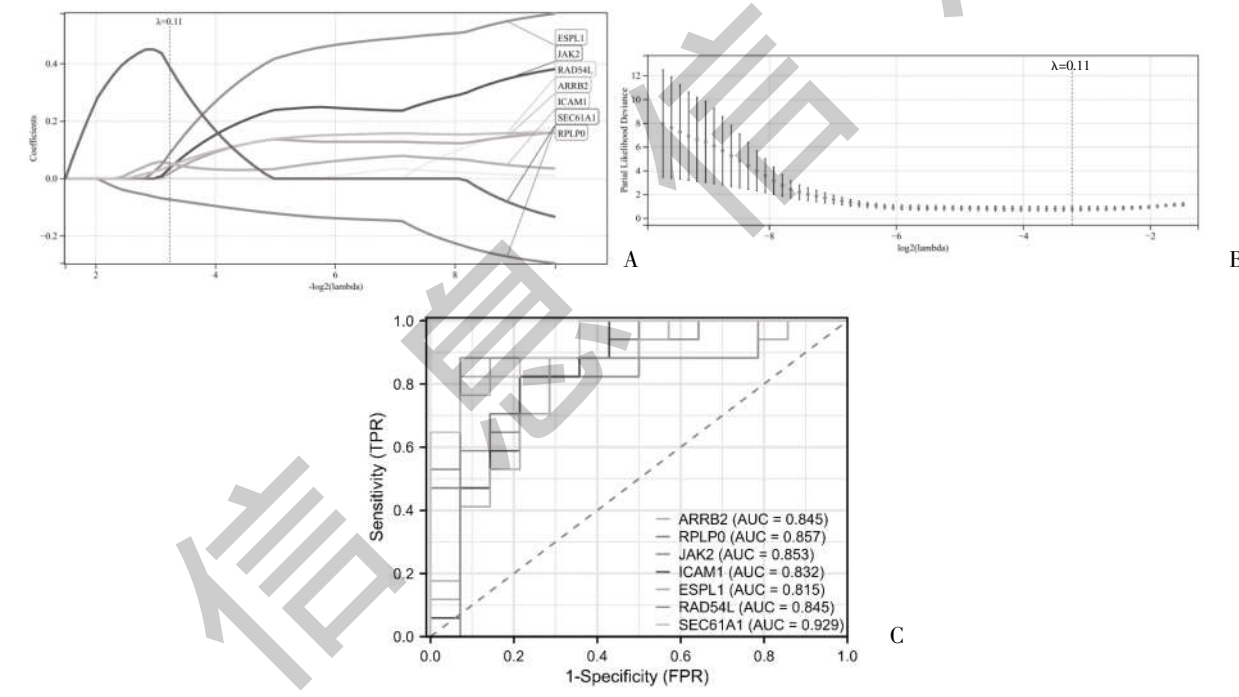
Lasso-Cox 回归算法是一种建立模型预测生物标记物的常用方法。因为高原肺水肿患者样本数量较少,为了评估以上生物标记物的诊断效用,绘制了 ROC 曲线进行数据集内部验证,并计算了 AUC,7 个生物标记物的 AUC 均 >0.7 (图 4C)。因此,上述 7 个基因的 mRNA 表达作为外周血生物标志物具有较高的诊断价值。

2.5 生物标记物表达比较 与高海拔适应组相比,HAPE 组 ARRB2、JAK2、ICAM1、ESPL1、RAD54L 和 SEC61A1 mRNA 表达上调,RPLP0 表达下调,见图 5。



注:A:PPI 相互作用网络;B:DEGs 枢纽基因的鉴定

图 3 PPI 网络构建和枢纽基因鉴定



注:A:Lasso-Cox 回归分析建模筛选枢纽基因;B:Lasso-Cox 回归惩罚值 λ 的筛选;C:ROC 曲线验证筛选基因的诊断效用

图 4 诊断标志物的筛选和验证

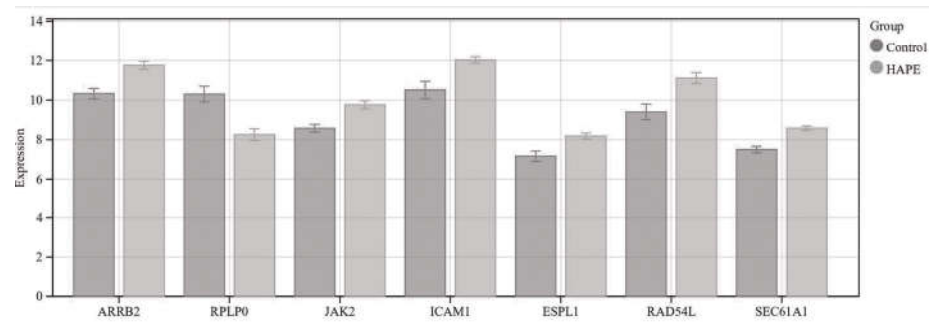
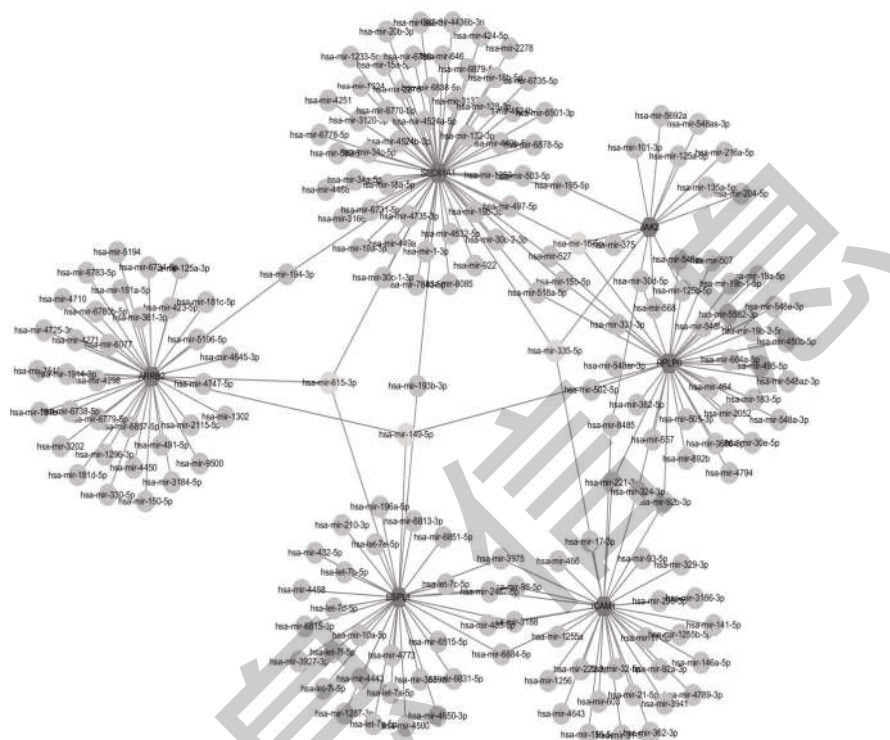


图 5 7 个生物标志物的相对表达水平比较

2.6 gene-miRNA 调控网络构建 通过 gene-miRNA 作用数据库鉴定与生物标记物作用的 miRNA。通过构建 gene-miRNA 网络图用于鉴定与枢纽基因作用的枢纽 miRNA,7 个生物标记物及其相应的调控 miRNA 见图 6。在 7 个生物标记物中,JAK2、SEC61A1 和 ICAM1 被 hsa-miR-335-5p 调控,JAK2、SEC61A1 和 ICAM1 被 hsa-miR-16-5p 调控,

ARRB2、ESPL1 和 RPLP0 被 hsa-miR-149-5p 调控,ARRB2、ESPL1 和 SEC61A1 被 hsa-miR-615-3p 调控。由以上结果可知 hsa-miR-335-5p、hsa-miR-16-5p、hsa-miR-149-5p 和 hsa-miR-615-3p 可能为高原肺水肿的枢纽 miRNA。它们在高原肺水肿的发病和早期进展可能发挥重要作用。



注:miRNA 与枢纽基因作用网络构建

图 6 生物标记物 gene-miRNA 调控网络

3 讨论

既往研究证明^[7-9],利钠肽、超敏肌钙蛋白 T、代谢物(c8-神经酰胺、鞘氨醇、谷氨酰胺)和 SULT1A1 是高原肺水肿的诊断性生物标志物。然而,这些生物标志物对高原肺水肿的早期诊断仍然没有特异性,目前有关 miRNA 和其他非编码 RNA 在高海拔肺水肿诊断中作用的研究很少。本研究共鉴定出 216 个 DEGs,其中 20 个 DEGs 表达上调,196 个 DEGs 表达下调。GO 和 KEGG 富集分析显示,DEGs 主要在代谢异常和氧化应激等功能和通路富集。有研究表明^[10],神经酰胺增多可攻击肺内皮细胞导致屏障功能下降,小鼠模型可出现高原肺水肿。PPI、Lasso-Cox、ROC 分析显示,ARRB2、RPSA、RPLP0、JAK2、ICAM1、ESPL1、GNG13、GNRH1、RAD54L、SEC61A1 可能为高原肺水肿具有诊断效用的生物标记物;hsa-miR-335-5p、hsa-miR-16-5p、hsa-

miR-149-5p 和 hsa-miR-615-3p 可能是高原肺水肿的枢纽 miRNA。上述生物标记物可能在高原肺水肿的发生发展中发挥重要作用。

ARRB2 被认为参与了激动剂介导的 G 蛋白偶联受体的阻滞,可抑制来自激素、神经递质或感觉信号的刺激^[11],与阻滞素 $\beta 1$ (Arrestin beta 1, ARRB1) 一样,体外实验证明它可以抑制肾上腺素能受体功能^[12]。在 NLRP3 炎症小体的激活步骤中,ARRB2 直接与 NLRP3 结合,通过抑制促炎细胞因子的释放来抑制炎症反应^[13]。JAK2 介导造血素、血小板生成素、粒细胞-巨噬细胞集落类似因子和粒细胞集落刺激因子受体激活^[14]。EPO 促红细胞生成素受体(E-PO-R)和 JAK2 是促红细胞生成所必需的^[15]。IL-6/JAK2/STAT3 信号通路可引起疾病炎症^[16],JAK2 基因的激活也能增强细胞增殖和存活^[17]。ICAM1 是一种表达于内皮细胞和免疫细胞表面的糖蛋白^[18],

ICAM1 的上调促进了炎症细胞的募集^[19]。RPLP0 是一个管家基因,其编码人酸性核糖体磷酸化蛋白的大 P0 亚基^[20]。ESPL1 是多种癌症的生物标记物,其在染色体遗传中起重要作用,可增加肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移^[21,22],其与 SEC61A1 在肿瘤中发挥相同作用,SEC61A1 也可作为多种恶性肿瘤和的生物标记物^[23,24]。有研究表明^[25],Rad54L 过表达可通过改变细胞周期和细胞衰老促进肿瘤细胞异常增殖,其可作为膀胱癌的生物标记物和精确治疗靶点。许多关于肺部疾病的研究都着眼于 miRNA 和枢纽基因之间的关系,miRNA 通过介导其靶基因 mRNA 的降解来调节基因的表达。有实验发现了 hsa-miR-335-5p 在巨噬细胞的成熟中发挥作用^[26]。hsa-miR-335-5p 也被证明可以通过负调控 AKT/GSK3 β 信号通路来预防小鼠的慢性鼻窦炎^[27]。研究发现^[28],肌萎缩性脊髓侧索硬化症和 mir-335-5p 下调可导致神经元线粒体功能障碍和凋亡。hsa-miR-16-5p 可调控脓毒症的发展和预后。另有研究发现^[29],hsa-miR-615-3p 与慢性血栓栓塞性肺动脉高压的发生发展密切相关。hsa-miR-149-5p 在慢性阻塞性肺疾病中有抑制 IL-6 表达,发挥抑炎的作用^[30]。目前大部分研究表明高原肺水肿的发生与免疫浸润无关,与肺泡毛细血管内皮细胞间隙增大,引起液体进入肺泡间质和肺泡,引起肺水肿,这与之前的研究相一致^[31,32]。

本研究的局限性:①只鉴定了 7 个枢纽基因,对其它差异基因没有过多的讨论;②样本量有限,需要进一步用临床样本验证该结论。

综上所述,高原肺水肿的发生和早期进展可能与代谢异常和氧化应激有关,上述 7 种生物标记物和枢纽 miRNA 对高原肺水肿的发生和早期进展可能有重要作用,并可能作为高原肺水肿治疗的靶基因,这可能为高原肺水肿的治疗提供新的策略。

参考文献:

- [1] Si L, Wang H, Jiang Y, et al. MIR17HG polymorphisms contribute to high-altitude pulmonary edema susceptibility in the Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):4346.
- [2] Gudbjartsson T, Sigurdsson E, Gottfredsson M, et al. High altitude illness and related diseases - a review [J]. *Laeknabladid*, 2019, 105(11):499-507.
- [3] Zhou Q. Standardization of methods for early diagnosis and on-site treatment of high-altitude pulmonary edema [J]. *Pulm Med*, 2011, 2011:190648.
- [4] Gordon -Rodriguez E, Quinn TP, Cunningham JP. Learning sparse log-ratios for high-throughput sequencing data [J]. *Bioinformatics*, 2021, 38(1):157-163.
- [5] Mann M, Kumar C, Zeng WF, et al. Artificial intelligence for proteomics and biomarker discovery [J]. *Cell Syst*, 2021, 12 (8): 759-770.
- [6] Zhong Y, Xu F, Wu J, et al. Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine [J]. *Ann Lab Med*, 2021, 41(1): 25-43.
- [7] Mellor A, Boos C, Holdsworth D, et al. Cardiac biomarkers at high altitude [J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(4):452-458.
- [8] Guo L, Tan G, Liu P, et al. Three plasma metabolite signatures for diagnosing high altitude pulmonary edema [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15126.
- [9] Barker KR, Conroy AL, Hawkes M, et al. Biomarkers of hypoxia, endothelial and circulatory dysfunction among climbers in Nepal with AMS and HAPE: a prospective case-control study [J]. *J Travel Med*, 2016, 23(3):taw005.
- [10] Petrache I, Natarajan V, Zhen L, et al. Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice [J]. *Nat Med*, 2005, 11(5):491-498.
- [11] Oda Y, Kanahara N, Iyo M. Alterations of Dopamine D2 Receptors and Related Receptor -Interacting Proteins in Schizophrenia: The Pivotal Position of Dopamine Supersensitivity Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12):30144-30163.
- [12] Wang H, Deng QW, Peng AN, et al. β -arrestin2 functions as a key regulator in the sympathetic-triggered immunodepression after stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):102.
- [13] Cao F, Huang C, Cheng J, et al. β -arrestin-2 alleviates rheumatoid arthritis injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B pathway in macrophages [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1):38-47.
- [14] Javadi M, Richmond TD, Huang K, et al. CBL linker region and RING finger mutations lead to enhanced granulocyte - macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) signaling via elevated levels of JAK2 and LYN [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(27): 19459-19470.
- [15] He S, Wang T, Shi C, et al. Network pharmacology-based approach to understand the effect and mechanism of Danshen against anemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282:114615.
- [16] Xu S, Pan X, Mao L, et al. Phospho-Tyr705 of STAT3 is a therapeutic target for sepsis through regulating inflammation and coagulation [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):104.
- [17] Xia Y, Hong Q, Gao Z, et al. Somatically acquired mutations in primary myelofibrosis: A case report and meta-analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3):193.

- [18]Zhou Q,Cheng KW,Gong J,et al.Apigenin and its methylglyoxal-adduct inhibit advanced glycation end products-induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells[J]. *Biochem Pharmacol*,2019,166:231-241.
- [19]Bui TM,Wiesolek HL,Sumagin R.ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis[J]. *J Leukoc Biol*,2020,108(3):787-799.
- [20]Andersen CB,Runge Walther A,Pipó-Ollé E,et al.Falcarindiol Purified From Carrots Leads to Elevated Levels of Lipid Droplets and Upregulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Gene Expression in Cellular Models[J]. *Front Pharmacol*,2020,11:565524.
- [21]Nie Z,Pu T,Han Z,et al.Extra Spindle Pole Bodies-Like 1 Serves as a Prognostic Biomarker and Promotes Lung Adenocarcinoma Metastasis[J]. *Front Oncol*,2022,12:930647.
- [22]Song R,Huang J,Yang C,et al.ESPL1 is Elevated in Hepatocellular Carcinoma and Predicts Prognosis [J]. *Int J Gen Med*, 2022,15:8381-8398.
- [23]Singh N,Sharma R,Bose S.Meta-analysis of transcriptomics data identifies potential biomarkers and their associated regulatory networks in gallbladder cancer[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*,2022,15(4):311-325.
- [24]Guan Q,Zhao P,Tian Y,et al.Identification of cancer risk assessment signature in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exploration of the potential key genes[J]. *Ann Med*,2022,54(1):2309-2320.
- [25]Wang Y,Zhou T,Chen H,et al.Rad54L promotes bladder cancer progression by regulating cell cycle and cell senescence [J]. *Med Oncol*,2022,39(12):185.
- [26]De Luna N,Turon-Sans J,Cortes-Vicente E,et al.Downregulation of miR-335-5P in Amyotrophic Lateral Sclerosis Can Contribute to Neuronal Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):4308.
- [27]Xu SJ,Hu HT,Li HL,et al.The Role of miRNAs in Immune Cell Development, Immune Cell Activation, and Tumor Immunity: With a Focus on Macrophages and Natural Killer Cells [J]. *Cells*,2019,8(10):1140.
- [28]Zhang Z,Chen L,Xu P,et al.Gene correlation network analysis to identify regulatory factors in sepsis [J]. *J Transl Med*, 2020,18(1):381.
- [29]Miao R,Dong XB,Gong JN,et al.Analysis of significant microRNA associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Natl Med J China*,2018,98(18):1397-1402.
- [30]Yi E,Zhang J,Zheng M,et al.Long noncoding RNA IL6-AS1 is highly expressed in chronic obstructive pulmonary disease and is associated with interleukin 6 by targeting miR-149-5p and early B-cell factor 1 [J]. *Clin Transl Med*,2021,11(7):e479.
- [31]Yuan M,Hu X,Xing W,et al.B2M is a biomarker associated with immune infiltration in High altitude pulmonary edema[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*,2023 May 10.Epub ahead of print.
- [32]Swenson ER,Bärtsch P.High-altitude pulmonary edema [J]. *Compr Physiol*,2012,2(4):2753-2773.
- 收稿日期:2023-06-09;修回日期:2023-06-18
编辑/成森