

基于基因表达综合数据库探究细胞焦亡在银屑病皮损中的关键标志物及分子机制

宋宏文¹ 张歌² 刘欢² 李嘉琦²

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院中医皮肤科, 河南洛阳, 471003;
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院烧伤整形科, 河南洛阳, 471003)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 探讨细胞焦亡 (Pyroptosis) 相关基因在银屑病 (Psoriasis) 发病机制中的生物学作用, 利用生物信息学手段筛选具有临床诊断价值的核心生物标志物。**方法:** 从基因表达综合数据库 (GEO) 下载银屑病相关微阵列测序数据集 GSE14905。应用 GEO2R 在线工具筛选差异表达基因 (DEGs), 筛选标准设定为校正后 P 值 < 0.01 且表达变化倍数的对数绝对值 $|\log_2FC| > 1.5$ 。基于 KEGG 通路及权威文献构建包含 14 个经典组分的“细胞焦亡核心基因集”, 并与获得的 DEGs 进行韦恩 (Venn) 图交叉分析。随后利用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络并鉴定核心 (Hub) 基因。**结果:** 本研究共鉴定出 1064 个显著差异基因, 其中上调基因 632 个, 下调基因 432 个。通过与核心焦亡基因集取交集, 最终锁定了 4 个重叠的生物标志物: AIM2、GZMB、PYCARD 和 IL1B。所有核心基因在银屑病皮损中均呈显著上调状态 ($\log_2FC > 1.5, P < 0.01$)。**结论:** 银屑病皮损中存在显著的细胞焦亡通路激活, 尤其是 AIM2-PYCARD-IL1B 炎症轴的过表达驱动了皮损的慢性炎症过程。此外, GZMB 介导的非经典焦亡途径亦可能参与其中。本研究筛选出的 4 个标志物可为银屑病的精准诊断及新型抗炎靶点开发提供理论依据。

关键词: 银屑病; 细胞焦亡; 生物信息学; 核心基因

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i2.1301>

银屑病 (Psoriasis) 是一种由遗传、免疫和环境等多种因素相互交织而诱发的慢性、复发性、系统性炎症性皮肤病。其典型临床表现为局限或广泛分布的鳞屑性红斑或斑块, 伴有明显的角质形成细胞增殖异常及真皮层淋巴细胞浸润^[1]。流行病学数据显示, 银屑病在全球范围内的患病率约为 2%~3%, 而我国由于人口基数大, 银屑病患者的绝对数量庞大, 给公共卫生系统带来了沉重的负担^[2,3]。近年来, 随着对

作者简介: 宋宏文 (1991—), 主治医师, 主要从事皮肤科专业工作。通信作者: 李嘉琦, (1995—), 主要从事皮肤烧伤救治工作, E-mail: 332536237@qq.com。

基金项目: 无。

银屑病免疫学机制的深入研究,以 IL-23/Th17 炎症轴为靶点的生物制剂在临床上取得了令人瞩目的疗效,极大地改善了中重度患者的皮损状态^[4]。然而,银屑病早期的炎症“引物”是如何产生的,以及皮损微环境中的免疫细胞是如何被趋化的,这一机制链条的最上游仍未被完全阐明。

细胞焦亡(Pyroptosis)是近年来免疫学和细胞生物学领域的热点。作为一种新近被定义的促炎性程序性细胞死亡方式,细胞焦亡主要依赖于炎性半胱天冬酶(Caspases)的激活,通过剪切打孔蛋白(Gasdermins)家族成员,最终导致细胞膜穿孔、细胞渗透性肿胀破裂,并伴随大量的 IL-1 β 和 IL-18 等强效促炎细胞因子的释放^[5]。多项研究表明,这种剧烈的“炎症性死亡”在多种自身免疫性及感染性皮肤病的发生发展中扮演着关键角色^[6,7]。

在信息化与大数据的科研背景下,利用公共数据库进行基因层面的挖掘,已成为发现复杂疾病潜在生物标志物的高效手段。近年来,国内学者已多次利用基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)对银屑病的中医证型特征及强直性脊柱炎等共病机理进行了深入的基因挖掘与机器学习分析,取得了丰硕成果^[8,9]。然而,针对“细胞焦亡”这一特定机制在银屑病皮损中的转录组学特征的系统性生物信息学分析,目前文献报道相对较少。

基于此,本研究利用 GEO 数据库中银屑病的大样本芯片数据,通过严格的阈值设定($|\log_2FC| > 1.5$),系统地筛选银屑病皮损中异常表达的细胞焦亡相关基因,并构建蛋白质相互作用网络(PPI)。本研究旨在从细胞死亡与免疫炎症交叉的新视角,为银屑病的分子辅助诊断及靶向干预提供坚实的理论依据。

一、资料与方法

(一) 基因芯片数据的获取

本研究的数据来源于美国国家生物技术信息中心(NCBI)官方开放的 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)。以“Psoriasis”和“Homo sapiens”为检索词,筛选包含银屑病皮损与正常皮肤对照的微阵列数据集。最终选取了经典的 GSE14905 数据集。该数据集基于 GPL570 (Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array) 测序平台,样本容量大,统计效能高。本研究共纳入 33 例银屑病患者的皮损皮肤组织样本(Lesional skin)和 21 例健康对照的正常皮肤组织样本(Normal skin)。因数据源自公开数据库,本研究豁免医学伦理审查。

(二) 差异表达基因(DEGs)的严密筛选

使用 NCBI 官方提供并持续更新的 GEO2R 在线分析平台(基于 R 语言 limma 算法),对银屑病组与正常对照组的测序数据进行差异分析^[10]。为排除假阳性结果,保证数据的临床应用价值,本研究采取了比常规生信分析更为严格的筛选阈值:多重假设检验校正后的 P 值(Adjusted P-Value) < 0.01,且基因表达倍数变化的对数绝对值 $|\log_2FC| > 1.5$ (即表达量变化达到 2.82 倍以上)。符合该标准的基因被定义为显著差异表达基因(DEGs),并导出结果矩阵,随后绘制差异基因火山图(Volcano plot)。

(三) 细胞焦亡核心基因集的构建

为避免宽泛检索带来的背景噪音,保证分析结果的高度特异性,本研究未采用宽泛的数据库泛检索策略。而是基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)中的细胞焦亡信号通路(Pathway: hsa04621),并结合近年来的权威综述文献,人工整理构建了一个包含 14 个经典组分的“细胞焦亡核心基因集”(Core Pyroptosis Gene Set)。该集合精准涵盖了焦亡通路中的关键感受器(如 AIM2, NLRP3)、接头蛋白(如 PYCARD)、效应剪切酶(如 CASP1, CASP4, CASP5, GZMB)以及打孔执行蛋白(如 GSDMD, GSDME)等。

(四) 韦恩(Venn)图靶向交叉分析

利用 jvenn 等开源在线生物信息学绘图工具，将 GSE14905 数据集中严格筛选出的 1064 个银屑病 DEGs，与上述构建的包含 14 个核心基因的“细胞焦亡核心基因集”进行靶向交叉映射（Intersection），提取在银屑病皮损中发生显著表达改变的关键焦亡通路基因，并生成韦恩（Venn）图。

（五）核心基因与蛋白质相互作用（PPI）网络构建

将交叉分析获得的共有基因导入 STRING 在线数据库（<https://string-db.org/> 版本 12.0）。限定物种为“Homo sapiens”，设置最小相互作用置信度得分（Minimum required interaction score）为 0.400。剔除游离的孤立节点后，构建蛋白质相互作用（PPI）网络。利用网络拓扑学属性，根据基因在网络中的连接度（Degree）进行排序，确定在银屑病焦亡过程中发挥信号中枢作用的核心（Hub）基因。

（六）统计学方法

所有芯片数据均经过标准化处理。差异倍数分析采用 t 检验，P 值经过 Benjamini-Hochberg 法进行多重检验校正。

二、结果

（一）银屑病皮损中差异基因的表达特征

通过对 GSE14905 数据集中 33 例皮损样本与 21 例正常样本进行对比分析，在严格的阈值（ $|\log_2FC| > 1.5$ 且 $Adj. P < 0.01$ ）下，本研究共鉴定出 1064 个显著差异表达基因。其中，在银屑病皮损中显著上调的基因占据多数，共计 632 个；显著下调的基因共计 432 个。火山图（图 1）直观地展示了银屑病皮损组织中基因表达谱的剧烈波动，红色散点代表的极显著上调基因是本研究后续挖掘的重点。

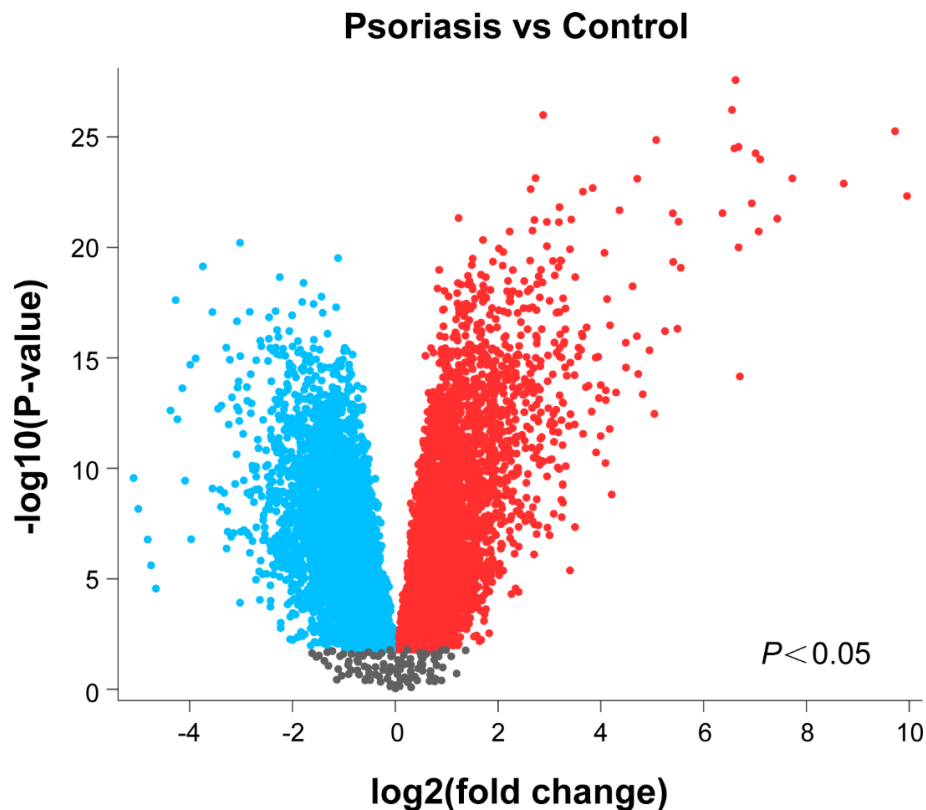


图 1 银屑病皮损组织差异表达基因火山图

（注：红色代表上调，蓝色代表下调，纵轴代表显著性）

（二）细胞焦亡核心基因的锁定

通过韦恩（Venn）图的靶向交叉映射分析，我们在 1064 个银屑病 DEGs 与 14 个经典细胞焦亡核心

基因中，精准锁定了 4 个重叠基因（见图 2）。这 4 个基因分别为：AIM2（黑色素瘤缺乏因子 2）、GZMB（颗粒酶 B）、PYCARD（含有 CARD 结构域的凋亡相关微粒蛋白，即 ASC）和 IL1B（白细胞介素 -1β）。对原始数据矩阵的深度核实显示，这 4 个核心基因在银屑病皮损中的表达量较正常皮肤呈现极显著的上调趋势，其变化倍数均满足 $\log_2FC > 1.5$ （见表 1），表明细胞焦亡经典及非经典执行途径在银屑病皮损局部被强烈激活。

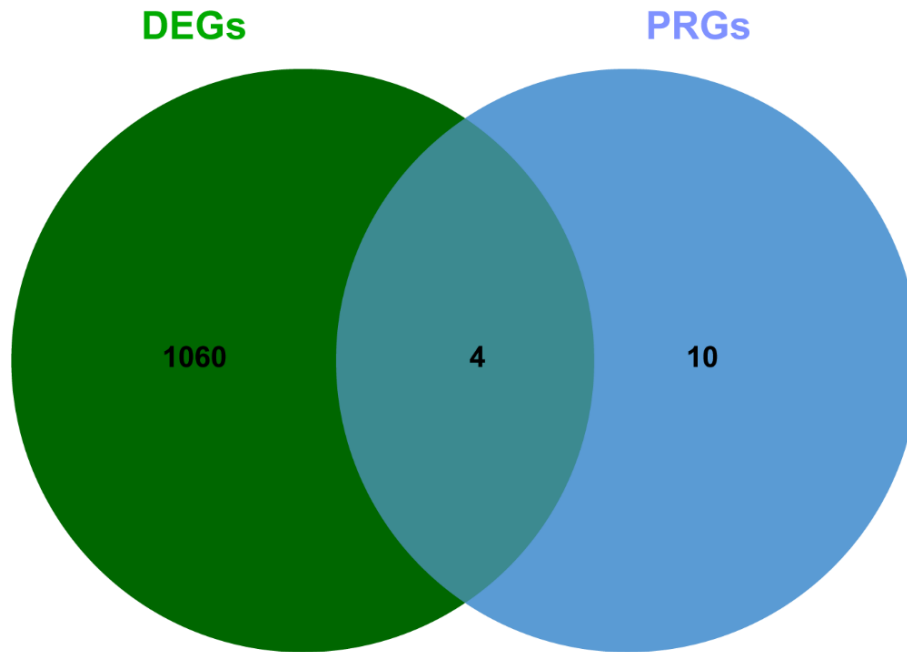


图 2 银屑病差异表达基因与细胞焦亡相关基因的交集韦恩图

（注：绿色圆圈（DEGs）代表 GSE14905 数据集中筛选出的 1060 个银屑病差异表达基因；蓝色圆圈（PRGs）代表从公共数据库中检索到的细胞焦亡相关基因。两圆交集部分的 4 个基因（AIM2、GZMB、PYCARD、IL1B）即为本研究锁定的银屑病细胞焦亡核心生物标志物）

表 1 银屑病皮损中与细胞焦亡相关的核心差异表达基因信息

基因名	蛋白质全称	$\log_2(\text{Fold Change})$	表达趋势	P 值
AIM2	Absent in melanoma 2	2.072	上调	< 0.01
GZMB	Granzyme B	2.812	上调	< 0.01
PYCARD	PYD and CARD domain containing	2.106	上调	< 0.01
IL1B	Interleukin 1 beta	1.522	上调	< 0.01

（注：筛选标准为 $|\log_2FC| > 1.5$ 且校正后 $P < 0.01$ 。全部核心基因在银屑病皮损组织中均呈显著高表达）

（三）细胞焦亡通路的 PPI 网络分析

STRING 数据库网络拓扑分析显示，上述 4 个焦亡核心蛋白之间存在高度密集的生理交互作用（见图 3）。网络图显示，AIM2 与 PYCARD 存在直接的空间组装关系，而 IL1B 和 PYCARD 位于网络调控的核心枢纽位置，表明它们是银屑病炎症级联反应中不可或缺的关键传导蛋白。

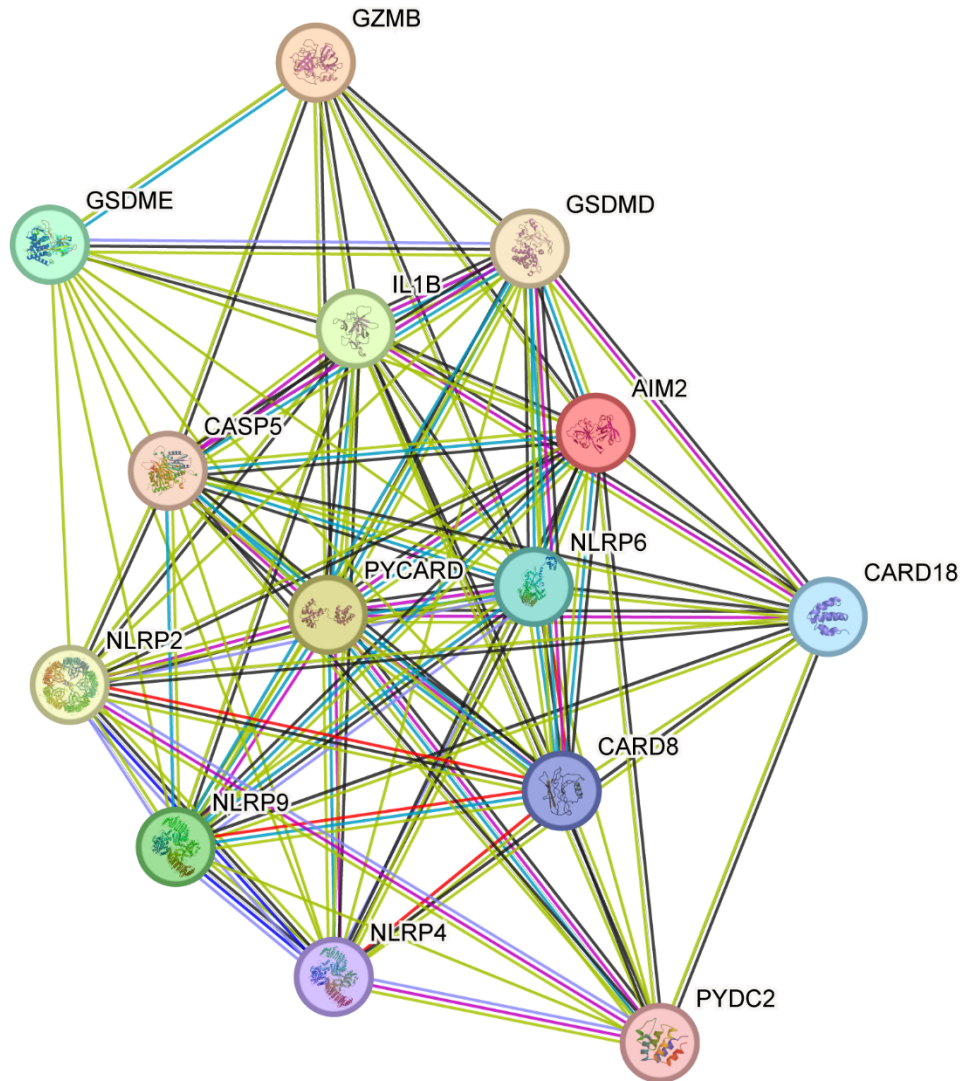


图 3. 核心基因及其相互作用蛋白的 PPI 网络图

（注：图中的彩色圆圈（节点）代表蛋白质，节点间的连线（边）代表蛋白质之间的相互作用关系。连线越密集说明该蛋白在银屑病皮损的细胞焦亡调控网络中越处于中心地位）

三、讨论

银屑病的病理生理机制极其复杂，“角质形成细胞 - 免疫细胞”的恶性循环对话是其发病的核心假说。近年来，研究者们逐渐认识到，角质形成细胞并非单纯的受害者，而是炎症信号的放大器。本研究通过对大样本芯片数据进行严苛的阈值筛选（ $|\log_2FC| > 1.5$ ），系统证实了细胞焦亡途径在银屑病皮损中的核心地位，并锁定了 4 个具有高度临床诊断潜力的生物标志物。

首先，本研究发现 AIM2 基因在银屑病皮损中发生了异常的高表达（ $\log_2FC=2.072$ ）。AIM2 是一种存在于细胞质内的天然免疫传感器，它能够特异性地识别受损细胞释放的双链 DNA（dsDNA）碎片^[11]。银屑病皮损的典型特征是角质形成细胞周转极快、细胞不完全角化，这一过程中必然伴随大量的内源性核酸外泄。高表达的 AIM2 宛如一台被激活的“雷达”，敏锐地捕捉到了这些危险信号，从而触发了后续的免疫应答。动物模型研究亦证实，多种细胞因子联合诱导的银屑病皮损中存在强烈的角质形成细胞炎症损伤^[12]，这为 AIM2 的过度激活提供了病理学基础。

其次，伴随 AIM2 的激活，本研究网络中同处于核心地位的 PYCARD（即 ASC 蛋白）也发生了显著

上调。AIM2 会迅速募集接头蛋白 PYCARD 组装形成“炎性小体 (Inflammasome)”。这一多蛋白复合物的组装是经典细胞焦亡途径的必经之路。而炎性小体最终激活的结果,便是导致本研究中鉴定出的另一核心基因——IL1B (白细胞介素-1 β)的成熟与释放。大量通过焦亡细胞膜孔洞释放到胞外的 IL-1 β , 不仅会直接导致局部红斑与水肿,更是趋化中性粒细胞和促进 Th17 细胞成熟的“核心引物”^[13]。这就完美衔接了现有的 IL-23/Th17 发病轴,揭示了银屑病炎症风暴的上游来源。

更为引人瞩目的是,本研究筛选出差异倍数极高的 GZMB 基因 (颗粒酶 B, $\log_2FC=2.812$)。传统医学观念认为,由细胞毒性 T 细胞分泌的颗粒酶主要介导靶细胞的凋亡。然而,最新的《Science》等顶级期刊的前沿研究颠覆了这一认知,证实颗粒酶可以不依赖于 Caspase 途径,直接切割细胞质内的打孔蛋白 (Gasdermins),从而强力诱发细胞焦亡^[14]。考虑到银屑病真皮层存在海量的淋巴细胞浸润,高表达的 GZMB 极有可能是皮损中独立于炎性小体之外的一条“非经典细胞焦亡”捷径。此外,多种白细胞介素的异常表达亦被证实在银屑病细胞焦亡的级联放大过程中具有深远的影响^[15]。

综上所述,本研究基于可靠的公共数据库,通过生物信息学手段系统论证了细胞焦亡机制在银屑病中的重要作用。研究锁定的 AIM2、PYCARD、IL1B 及 GZMB 这 4 个标志物,不仅勾勒出了银屑病皮损中“经典+非经典”双轨并行的焦亡促炎网络,也为临床医生评估病情活动度、以及未来研发靶向焦亡通路的“阻断型”药物提供了崭新且可验证的干预靶点。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南 (2023 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(7): 573-625. DOI: 10.35541/cjd.20220839.
- [2] Boehncke W H, Schön M P. Psoriasis [J]. Lancet, 2015, 386(9997): 983-994. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- [3] Parisi R, Symmons D P, Griffiths C E, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(2): 377-385. DOI: 10.1038/jid.2012.339.
- [4] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物治疗专家共识 (2019)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(12): 867-871. DOI: 10.35541/cjd.20190892.
- [5] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-665. DOI: 10.1038/nature15514.
- [6] 王丽雅, 朱晓芳. 细胞焦亡与银屑病的研究进展 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(2): 220-223. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201907040.
- [7] 杨璐, 段志敏, 何艳艳, 等. 白念珠菌诱导小鼠骨髓来源巨噬细胞焦亡的初步研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(4): 301-308. DOI: 10.35541/cjd.20220800.
- [8] 刘学伟, 贾皇超, 王丽云, 等. 生物信息学和机器学习筛选银屑病中医证型特征基因 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2024, 55(2): 337-345. DOI: 10.12182/20240360402.
- [9] 赵非凡, 曹玉净. 强直性脊柱炎与银屑病共有基因人工神经网络模型及基于机器学习的挖掘和验证 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(3): 770-784. DOI: 10.12307/2026.009.

- [10] Barrett T, Wilhite S E, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets--update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D991–D995. DOI: 10.1093/nar/gks1193.
- [11] Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(82): 82ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002001.
- [12] 王楠楠, 蔡婷婷, 刘霞, 等. 不同细胞因子联合咪喹莫特诱导银屑病样皮损大鼠模型比较研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2023, 56(12): 1146–1153. DOI: 10.35541/cjd.20230089.
- [13] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475.
- [14] Zhou Z, He H, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. *Science*, 2020, 368(6494). DOI: 10.1126/science.aaz7548.
- [15] 王悦琪. 白细胞介素在银屑病自噬和细胞焦亡中的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9): 2167–2171. DOI: 10.3978/j.issn.2095–6959.2021.09.030.