



孔 琪, 医学博士, 硕士生导师, 研究员。现任中国医学科学院医学实验动物研究所、北京协和医学院比较医学中心生物信息研究中心负责人、课题组长, 曾任所长助理(2014—2018年)。社会兼职包括中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会秘书长, 全国实验动物标准化技术委员会秘书长(2005—2018年)等。长期从事比较医学大数据、比较组学和实验动物标准化研究工作。主管国家科技部批准设立的“国家动物模型资源共享平台”和“国家人类疾病动物模型资源库”数据管理工作。主持北京市自然科学基金、中英国际合作项目等5项, 参与国家863计划、传染病重大专项、重点研发计划、医学创新工程等10余项课题。开发了比较医学大数据平台等12个专业数据库, 获得国际专利2项、软著8项。参编教材专著26部, 包括国家统编研究生教材《医学实验动物学》(第1~2版编委兼秘书, 第3版副主编)和长学制临床医学专业教材《实验动物学》(第1~3版编委兼秘书), 以及“协和”特色教材《实验动物学》(副主编)、《中华医学百科全书-医学实验动物学》(编委兼秘书)等。主编或参编国家标准12项, 团体标准10项。以第一作者或通信作者身份发表论文33篇, 参与发表25篇, 其中SCI论文19篇。获得教育部、中国实验动物学会等科技奖励5项, 曾获中国实验动物学会“优秀青年人才奖”。

新冠病毒感染转录组学数据及比较医学分析

冯婷婷, 李依桐, 吴 玥, 王 珏, 孔 琪

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 国家人类疾病动物模型资源库, 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心, 北京 100021)

[摘要] **目的** 通过系统梳理与分析新冠病毒感染相关的转录组数据, 为研究新冠病毒感染过程中的生物学变化和致病机制提供更多的比较医学基础信息。**方法** 按照检索策略, 以COVID-19和SARS-CoV-2为检索词, 从GEO、ArrayExpress、GEN三大转录组数据库收集获得2020年1月—2023年5月的新冠病毒感染转录组数据集, 分析得到新冠病毒感染转录组的数据资源组成、分布和研究应用情况, 并对数据分布进行可视化展示及关联分析。从临床医学和比较医学两个方面, 围绕临床相关分子机制、生物标志物及相关免疫反应、治疗干预策略等方面, 分析现有新冠病毒感染转录组数据的研究应用和局限性, 阐述其研究价值和应用前景。**结果** 共纳入新冠病毒感染转录组数据975组, 在3个数据库中样本来源于人的数据集最多, 分别占71.9%、77.9%和90.0%。除人以外, 小鼠等是数据主要来源物种, 呼吸系统和神经系统是数据分布排名在前的两个系统。在临床意义方面关联27个数据集。分析显示, 基于转录组数据挖掘得到呼吸道损伤等相关分子机制, cfDNA等生物标志物可作为治疗靶点, 以M1型巨噬细胞为代表的细胞变化和失调与新冠病毒感染严重程度相关。比较医学分析表明小鼠、仓鼠等均为新冠病毒易感动物, 其中恒河猴和食蟹猴与人类的感染特征高度相似, 仓鼠除了呼吸道症状还存在消化系统症状。新冠病毒能在各种易感动物呼吸系统器官、雪貂的肠道及水貂的耳部进行复制, 产生肺炎、弥漫性肺损伤等不同程度的病理变化; 基于免疫应答差异, 可使用仓鼠进行中和抗体反应研究。**结论** 目前新冠病毒感染转录组数据较多, 但缺少比较转录组研究, 可将转录组学与比较医学进一步结合, 从而对新冠病毒感染的比较医学差异进行更深入的挖掘。

[关键词] 新冠病毒; 转录组; 大数据; 分子机制; 数据分析

[中图分类号] R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2024)01-0062-12



Transcriptome Data and Comparative Medical Analysis of COVID-19 Virus Infection

FENG Tingting, LI Yitong, WU Yue, WANG Jue, KONG Qi

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College,

[基金项目] 北京市自然科学基金资助项目“基于大数据的新型冠状病毒肺炎动物模型数据库建立”(M21027)

[第一作者] 冯婷婷(1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 比较医学。E-mail: fengtingting@cnilas.org

[通信作者] 孔 琪(1978—), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 比较医学。E-mail: kongqi@cnilas.org。ORCID: 0000-0003-2867-7382

National Human Diseases Animal Model Resource Center, NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021, China)

Correspondence to: KONG Qi (ORCID: 0000-0003-2867-7382), E-mail: kongqi@cnilas.org

[ABSTRACT] Objective To provide more basic information of comparative medicine for the study of biological changes and pathogenesis of COVID-19 by systematical sorting and analyzing the transcriptome data. **Methods** Following a retrieval strategy, using COVID-19 and SARS-CoV-2 as key words, transcriptome datasets related to COVID-19 from January 2020 to May 2023 were collected from GEO, ArrayExpress and GEN Transcriptome databases. The composition, distribution, and research application of COVID-19 transcriptome data resources were analyzed. Data distribution was visually displayed and correlation analysis was performed. The research applications and limitations of existing COVID-19 transcriptome data were analyzed from the perspectives of clinical medicine and comparative medicine, focusing on clinical-related molecular mechanisms, biomarkers and related immune responses, treatment intervention strategies, etc. The research value and application prospects were discussed. **Results** A total of 975 sets of COVID-19 transcriptome data were included. Among three databases, datasets from humans accounted for the highest proportion, namely 71.9%, 77.9%, and 90%, respectively. Species other than humans, such as mice, were the main sources of data, with the respiratory and nervous systems having the highest distribution of data. Twenty-seven datasets were associated with clinical significance. Analysis revealed that respiratory tract injury and other related molecular mechanisms were obtained through transcriptome data mining. Biomarkers such as cfDNA could be used as therapeutic targets. The severity of COVID-19 infection was associated with cell changes and disorders represented by M1 macrophages. Comparative medical analysis showed that mice, hamsters, and other animals were susceptible to SARS-CoV-2. Rhesus monkeys and cynomolgus monkeys exhibited infection characteristics highly similar to human. Apart from respiratory symptoms, hamsters also exhibited digestive system symptoms. SARS-CoV-2 can replicate in the respiratory organs of various susceptible animals, the intestines of ferrets and the ears of minks, resulting in interstitial pneumonia, diffuse lung injury and other pathological changes of varying degrees. Based on the differences in immune responses, hamsters can be used for neutralizing antibody reaction research. **Conclusion** Currently there is a wealth of COVID-19 transcriptome data, but there is a lack of comparative transcriptome research. Transcriptomics can be combined with comparative medicine to further explore the differences in comparative medicine of COVID-19.

[Key words] COVID-19; Transcriptome; Big data; Molecular mechanisms; Data analysis

转录组是特定细胞、组织或器官在某种功能状态下进行DNA转录的所有RNA的总和。转录组数据分析可研究不同生物中基因表达的变化,有助于理解人类疾病发生和发展的分子机制^[1]。新型冠状病毒即严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, 下文简称新冠病毒)可导致新冠病毒肺炎即新冠病毒疾病(coronavirus disease 2019, COVID-19),已造成数百万人死亡。国家卫生健康委已于2022年12月26日发布公告,将新冠病毒肺炎更名为新冠病毒感染^[2]。随着测序能力的提高和新冠病毒感染研究的深入,新冠病毒感染转录组数据资源变得更加丰富。转录组作为一种重要

的研究工具,有助于揭示新冠病毒感染的疾病特征和分子机制,为临床治疗提供了新的思路。

国际上规模较大的转录组数据库有美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)、欧洲分子生物学实验室(European Molecular Biology Laboratory, EMBL)-欧洲生物信息学研究所(European Bioinformatics Institute, EBI)的ArrayExpress数据库(<https://www.ebi.ac.uk/biostudies/arrayexpress>)和中国国家生物信息中心的GEN数据库(<https://ngdc.cnecb.ac.cn/gen/>)。本文通过归纳以上3种数据库中有关新冠病毒感染的转录组数据,然后从临

床意义角度和比较医学角度分析相关数据的组成与分布、研究进展以及应用前景，并提出建议，以期为新冠病毒感染机制研究和新药开发提供理论依据与指导，也为其在比较医学方面的潜在应用提供思路。

1 数据来源及分析方法

1.1 数据来源

以“COVID-19”或“SARS-CoV-2”为检索词，“Series”为数据导入类型（Entry type），“Expression profiling by array”或“Expression profiling by high throughput sequencing”为数据类型（Study type），搜索GEO数据库中2020年1月—2023年5月的新冠病毒感染相关转录组数据。

以“COVID-19”或“SARS-CoV-2”为主题词，搜索ArrayExpress数据库和GEN数据库中2020年1月—2023年5月的新冠病毒感染相关转录组数据。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：（1）研究对象为新冠病毒感染的人、实验动物或细胞；（2）研究类型为随机对照实验；（3）技术类型为微阵列和高通量测序技术。排除标准：非新冠病毒感染或非转录组的其他组学数据。最终获得新冠病毒感染的转录组数据共975套。

1.3 数据处理

根据研究物种、数据类型、感染组织等进行分类，并采用Excel 2019和统计学软件Prism 9进行统计处理。分类结果以柱状图和饼图呈现。

2 数据分析结果

2.1 新冠病毒感染转录组数据总体组成和分布

从GEO、ArrayExpress、GEN三大转录组数据库收集获得975个新冠病毒感染转录组数据集；其中，GEO数据库有783个，GEN数据库有132个，ArrayExpress数据库有60个（图1）。

2.2 GEO数据库的新冠病毒感染转录组数据

在GEO数据库中，新冠病毒感染转录组数据共有783个系列和23 208个样本；其中749个系列使用高通量测序技术，37个系列使用微阵列技术，3个系列同时使用两种技术。这些数据集主要来源于人类、动物模型和细胞，其中人类的数据集共有563个，动物模型的数据集来源于小鼠（113个）、非人灵长类（58个）、仓鼠（41个）和其他实验动物（图2）。

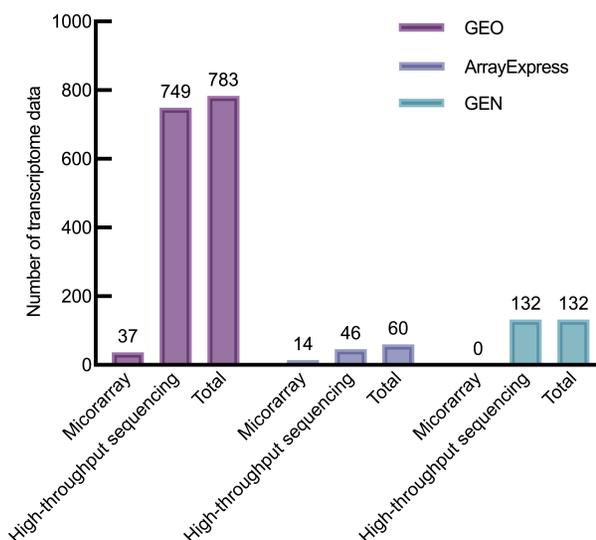


图1 各数据库中SARS-CoV-2感染转录组数据

Figure 1 SARS-CoV-2 infection transcriptome data in various databases

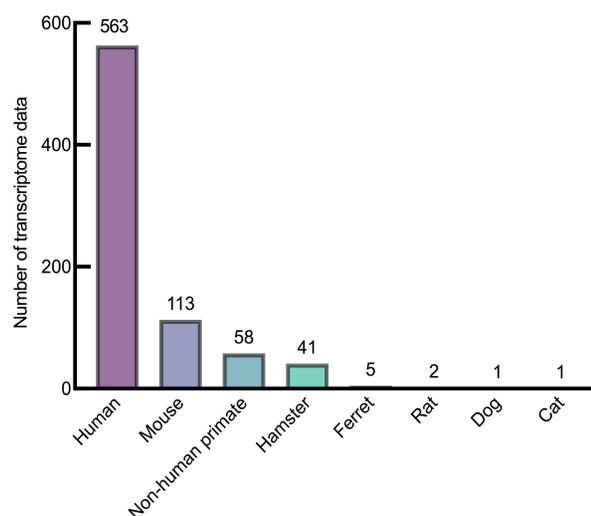
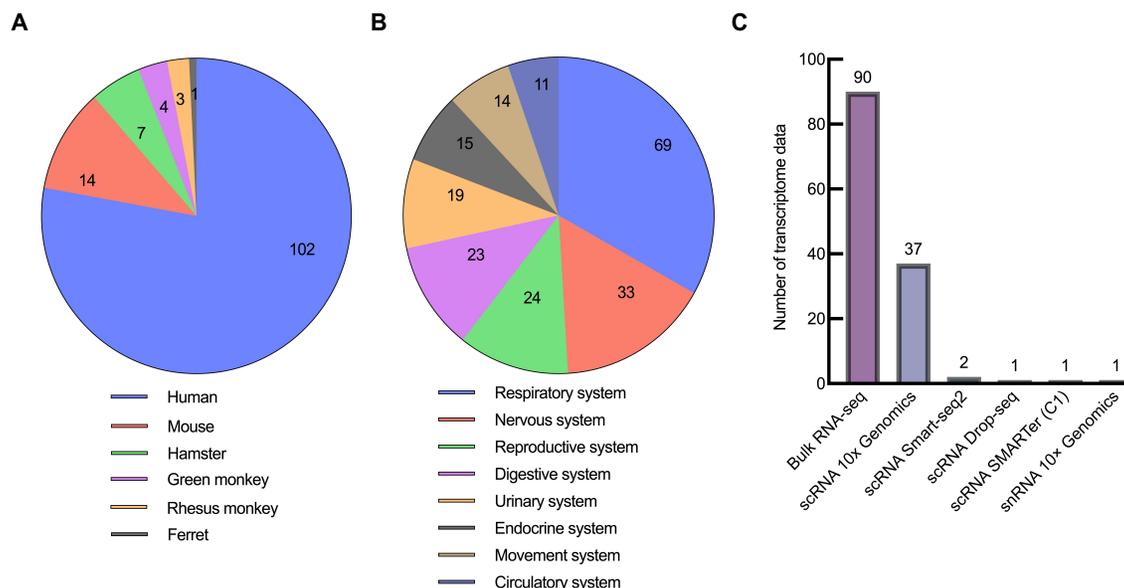


图2 GEO数据库中SARS-CoV-2感染转录组数据按研究物种分类

Figure 2 Classification of SARS-CoV-2 infection transcriptome data in GEO series by species

2.3 GEN数据库的新冠病毒感染转录组数据

在GEN数据库中，共有132个新冠病毒感染转录组数据；按照物种和组织的不同进行分类，整理得到结果见图3。其中，人的转录组数据最多（102个），占所有数据总和的77.9%。按照病毒感染的系统分类，排名在前的为呼吸系统和神经系统。进一步统计获得转录组数据所用的具体测序方法，发现大多使用Bulk RNA-seq方法。



注: A, 按研究物种分类; B, 按感染系统分类; C, 按测序方法分类。

Note: A, classified by species; B, classified by system; C, classified by sequencing methods.

图3 GEN数据库中SARS-CoV-2感染转录组数据分类结果

Figure 3 Classification result of SARS-CoV-2 infection transcriptome data in GEN database

2.4 ArrayExpress 数据库的新冠病毒感染转录组数据

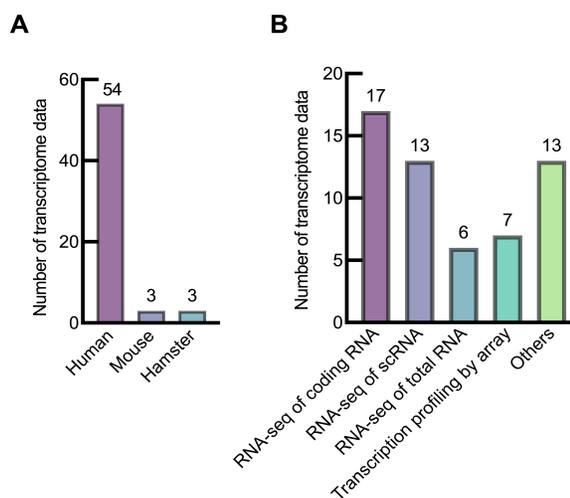
在 ArrayExpress 数据库中共有 60 个新冠病毒感染转录组数据; 按照研究物种和检测方法的不同进行分类整理得到结果见图 4。其中, 人的转录组数据最多 (54 个), 占所有数据总和的 90%。在具体检测方法类型方面, 编码 RNA 的 RNA-seq 占比最大。

3 新冠病毒感染转录组数据的临床意义

3.1 探索新冠病毒感染相关临床表型的分子机制

新冠病毒感染的临床分型有四类, 即轻型、普通型、重型和危重型。感染主要病变在肺脏, 可累及脾、心血管、肝、肾和脑等器官。新冠病毒感染具有多种临床表型, 如肺功能不全、血液学改变、肝肾功能异常和心肌损伤等。本研究整理了基于转录组数据挖掘得到的临床发现, 并与研究使用的数据集信息相关联, 结果见表 1。

新冠病毒感染症状集中体现在呼吸道损伤。Jha 等^[3]通过肺部转录组分析发现, 与急性炎症相关的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL) -32、IL-1 α 、趋化因子配体 [chemokine (C-X-C motif) ligand, CXCL] 1 和 CXCL3 在新冠病毒感染中表达水平较低。这会抑制病毒转录反应, 从而可能导致病毒复制时间延长和严



注: A, 按物种分类; B, 按具体方法分类。

Note: A, classified by species; B, classified by specific methods.

图4 ArrayExpress数据库中SARS-CoV-2感染转录组数据分类结果

Figure 4 Classification results of SARS-CoV-2 infection transcriptome data in the ArrayExpress database

重的肺损伤。肺损伤患者中存在共同的信号通路, 涉及细胞毒性淋巴细胞和促炎巨噬细胞之间的串扰。此外, TNF 超家族成员, B 细胞激活因子 (B-cell Activating factor of the TNF family, BAFF) 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF related apoptosis inducing

表1 SARS-CoV-2感染转录组临床意义挖掘及对应数据集

Table 1 Clinical significances of SARS-CoV-2 transcriptome and associated datasets

样本来源 Sample origins	组织/细胞 Tissues/cells	发现 Finding	数据集编号 Datasets' number
人;雪貂 Human; ferrets	NHBE、A549、Calu3细胞,肺组织(人); 鼻腔冲洗液(雪貂)	新冠病毒感染肺损伤相关机制	GSE147507
人;雪貂 Human; ferrets	NHBE、A549、Calu3细胞(人);鼻腔冲洗液(雪貂)	应对新冠病毒感染时NHBE细胞上调MALAT1和NEAT1表达	GSE147507
人;C57BL/6小鼠 Human; C57BL/6 mice	PBMC、肺泡灌洗液(人);淋巴结(小鼠)	髓细胞、上皮细胞和T细胞之间的相互作用驱动组织损伤	GSE149689; GSE155673; GSE145926; GSE149443
金黄仓鼠 Golden hamsters	心脏	新冠病毒感染对心脏的损伤机制	PRJNA884511
人 Human	肺、肝脏	新冠病毒感染肝损伤相关机制	GSE150316
人 Human	肺泡灌洗液	严重新冠病毒感染患者的支气管肺泡灌洗液中富含促炎单核细胞衍生的巨噬细胞	GSE145926
人 Human	肺泡灌洗液	M1型巨噬细胞和重度新冠病毒感染患者之间的关系最高	GSE145926
人 Human	肺泡灌洗液	在重症监护室的新冠病毒感染患者中,中性粒细胞高度激活	EGAS00001004571 (EGA)
人 Human	皮肤	新冠病毒感染引起皮疹机制	GSE161225
人 Human	血液、鼻上皮、唾液	CCL3等基因为严重新冠病毒感染鼻腔、口腔和血液中的生物标志物	GSE183071
人 Human	上呼吸道、鼻咽、全血	发现与新冠病毒感染每种分子亚型相关的特定基因	GSE156063; GSE163151
人 Human	外周血、全血、血浆和白细胞	ARG1等7个基因生物标志物可区分SARS-CoV-2相关的ARI和其他类型的ARI	GSE161731; GSE171110; GSE152641; GSE157103; GSE172114; GSE161777
人 Human	PBMC、全血、血浆和白细胞	生物标志物TGFBI、TTYH2和CD4参与免疫反应和炎症	GSE152418; GSE166424; GSE157103
人 Human	全血	新冠病毒感染严重程度的转折点与S100A9等8个中性粒细胞特征基因有关	E-MTAB-11240 (EMBL-EBI)
人 Human	外周血	神经损伤相关的UCHL1表达增加与严重症状有关	GSE152418
人 Human	外周血	miR-146-146a-5p等3个非编码RNA是新冠病毒感染的潜在治疗靶点	HRA000238 (NGDC)
人 Human	外周血	鉴定了6个具有不同分子特征的新冠肺炎亚型	GSE143507
人 Human	血沉棕黄层细胞、A549细胞	cfDNA能够作为查看疾病严重程度的非侵入性生物标志物	GSE147507; GSE154998
人 Human	PBMC	无症状患者中PBMC的免疫反应较弱,复阳患者的PBMC具有高炎症免疫反应	GSE179627
人 Human	PBMC	循环单核淋巴细胞的变化可预测新冠病毒感染的严重程度	GSE180594
人 Human	额叶皮质、脉络丛	新冠病毒感染患者脑和脉络丛细胞的功能失调	GSE159812

注: NHBE为支气管上皮细胞, A549为肺癌人类肺泡基底上皮细胞, Calu3为人肺腺癌细胞, cfDNA为循环游离DNA, PBMC为外周血单核细胞, MALAT1为转移相关性肺腺癌转录本1, NEAT1为核富集丰度转录本1, CCL3为趋化因子配体3, ARG1为精氨酸酶1, ARI为急性呼吸系统疾病, TGFBI为转化生长因子β诱导蛋白, TTYH2为蛋白tweety同源物2, CD4为分化决定簇抗原4, UCHL1为泛素羧基端酯酶L1。

Note: NHBE, normal human bronchial epithelial cells; A549, human non small cell lung cancer cell line; Calu3, human lung adenocarcinoma cell line; cfDNA, circulating-free DNA; PBMC, peripheral blood mononuclear cells MALAT1, metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1; NEAT1, nuclear enriched abundant transcript 1; CCL3, C-C motif chemokine 3; ARG1, arginase-1; ARI, acute respiratory illness; TGFBI, transforming growth factor beta induced protein; TTYH2, protein tweety homolog 2; CD4, cluster of differentiation 4; UCHL1, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1.

ligand, TRAIL) 在严重肺损伤中表达水平持续上调^[4]。

感染新冠病毒后, 患者经常伴有肺外表现, 包括肝功能障碍。新冠病毒感染转录组分析发现, 重症患者与肝硬化、纤维化、非酒精性脂肪肝和 A、B、C 型肝炎患者肝组织的差异主要是以病理组织重塑为特征。Hammoudeh 等^[5] 分析新冠病毒感染患者肝组织的转录组数据, 发现 G 偶联蛋白受体家族基因、DnaJ 热休克蛋白家族成员 B1 (DnaJ heat shock protein family member B1, DNAJB1)、胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、肝癌衍生生长因子 (hepatoma-derived growth factor, HDGF) 和其他与组织重塑相关的转录产物表达水平显著上调, 而与代谢途径和线粒体功能相关的转录产物表达被显著抑制。这解答了新冠病毒感染后肝脏解毒能力下降的分子机制。

在新冠病毒感染严重的患者中, 各种皮疹被广泛报道。Mitamura 等^[6] 发现在新冠病毒感染引起的黄斑丘疹中, 炎症因子 (如 IL-6、IL-8 和 TNF)、I 型细胞因子和趋化因子 (如 IFN- γ 、CXCL9、CXCL10、CXCL11、2 型反应介质 IL-4、IL-5) 表达上调, 嗜酸性粒细胞的趋化性和抑制性免疫反应明显增强, 细胞因子风暴延长。伴有嗜酸性粒细胞增多和全身皮疹症状的新冠病毒感染严重患者具有细胞因子风暴相关的炎症, 且存在趋化因子上调的情况。这一发现表明新冠病毒感染表现出的皮疹可能是高炎症免疫反应的结果, 即由新冠病毒感染引起的强大系统性免疫反应引发或导致加剧。

在新冠病毒感染导致住院的患者中, 超过三分之一的患者患有急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)^[7]。Alexander 等^[8] 发现新冠病毒感染肾脏的转录组富集在炎症, 包括凋亡、自噬、主要组织相容性复合体 I 类和 II 类以及 1 型辅助 T 细胞分化, 提示新冠病毒感染导致的 AKI 和脓毒症相关 AKI 之间有相似性。

心血管系统同样受到新冠病毒感染影响, 并发症包括心肌损伤、心肌炎、急性心肌梗死等^[9]。基于 33 805 名患者的 150 项研究的系统性回顾分析表明, 许多新冠病毒感染患者表现出严重的心血管系统受累^[10]。Wiscovitch-Russo 等^[10] 确定, 新冠病毒诱发坏死性凋亡, 从而导致新冠病毒感染严重患者发生主

要不良心血管事件 (major adverse cardiac events, MACE)。通过下调混合谱系激酶域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL) 抑制坏死性凋亡, 可能对于预防严重新冠病毒感染期间心脏损伤引起的急性和长期 MACE 具有临床意义。

3.2 揭示生物标志物及相关免疫反应并建立治疗干预策略

新冠病毒感染转录组数据分析可提供许多疾病信息。一种常见的应用是比较多组样本, 以获得基因表达特征。由此, 人们可以挖掘生物标志物, 深入了解免疫反应和治疗干预途径。

生物标志物对于追踪疾病发生发展具有重要意义, 一般具有诊断、预后、监测等不同作用。Chen 等^[11] 发现循环游离 DNA (circulating-free DNA, cfDNA) 能够作为检查疾病严重程度的非侵入性生物标志物。该研究确定 cfDNA 在轻度和重度病例之间具有明显不同的信号, 具有预测新冠病毒感染严重程度的潜力。Gómez-Carballa 等^[12] 对不同严重程度的新冠病毒感染患者的免疫相关基因进行了多组织分析, 发现 CCL3 等基因是严重新冠病毒感染患者鼻腔、口腔和血液中的生物标志物, 对于治疗过程监测具有一定意义。Krishnamoorthy 等^[13] 集成生物信息学和机器学习算法, 发现精氨酸酶 1 (arginase-1, ARG1) 等 7 个基因生物标志物可区分 SARS-CoV-2 相关的急性呼吸系统疾病 (acute respiratory illness, ARI) 和其他类型的 ARI, 且新冠病毒感染后失调的 7 个基因在新冠病毒感染康复期可恢复至正常水平, 表明其与感染的诊断高度相关。Clancy 等^[14] 通过外周血单核细胞和白细胞的转录组预测转化生长因子 β 诱导蛋白 (transforming growth factor beta induced protein, TGFBI)、蛋白 tweety 同源物 2 (protein tweety homolog 2, TTYH2) 和 CD4 参与免疫反应和炎症反应, 这 3 个转录生物标志物可作为药物治疗靶点, 从而推进新药开发。Liu 等^[15] 使用患者的外周血进行 RNA 测序, 发现与神经损伤相关的泛素羧基端酯酶 L1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1, UCHL1) 表达增加与严重症状有关。这些生物标志物可作为治疗靶点并且用于评估新冠病毒感染患者预后, 具有临床治疗意义。

3.3 提示新冠病毒感染的独特免疫学特征

基因共表达分析可以揭示转录调控的分子机制, 可筛选表型性状相关的核心基因, 并预测基因间的调控关系和未知基因的功能。为了剖析新冠病毒感染驱

动的免疫宿主反应, Aschenbrenner 等^[16] 使用共表达分析鉴定了6个具有不同分子特征的新冠病毒疾病亚型。Zhang 等^[17] 对48名新冠病毒感染患者的PBMC转录组进行了全面分析, 确定与无症状、有症状和恢复期新冠病毒感染患者呈正相关的共表达模块, 提出无症状患者中PBMC的免疫反应较弱, 复阳患者的PBMC具有高炎性免疫反应。Mukherjee 等^[18] 分析新冠病毒感染的A549细胞和患者支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid) 的转录组数据, 得到细胞因子风暴激活背后与高炎性反应有关的分子相互作用。

Karami 等^[19] 构建了新冠病毒感染的加权基因共表达网络, 识别出肽聚糖识别蛋白4 (peptidoglycan recognition protein 4, PGLYRP4) 和类血红素1 (hephaestin-like 1, HEPHL1) 是支气管上皮细胞和肺癌A549细胞系在新冠病毒感染期间的中枢基因。Hu 等^[20] 使用基于加权基因共表达网络分析 (weighted correlation network analysis, WGCNA) 的一致聚类方法对新冠病毒感染患者的分子亚型进行分类, 发现了与每种亚型相关的特定基因。这些基因共表达网络把复杂的组学数据简化为几个功能模块, 将模块与表型信息相关联可以筛选出更具有生物学意义的模块。基因共表达网络可提供反映基因关系的全局视图, 但该类分析要求纳入大量样本, 以证明分析结果提供的是有用信息。

3.4 识别非编码RNA等转录调节的分子驱动因素

在GEO数据库中, 进行非编码RNA分析 (包括通过阵列、基因组拼接阵列和非代码非编码RNA分析) 的新冠病毒感染数据集有19个。非编码RNA不会被翻译成蛋白质, 但它是病毒感染和抗病毒免疫反应的重要调节器, 参与调节新冠病毒感染及患病后的生物过程。在细胞因子风暴调节方面, Paniri 等^[21] 提出IL-6和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体阻断药物对炎症反应、病毒清除以及病理和临床表现具有潜在影响。Vishnubalaji 等^[22] 发现, 应对新冠病毒感染时NHBE细胞中转移相关性肺腺癌转录本1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 和核富集丰度转录本1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 两种长链非编码RNA水平明显上调。Tang

等^[23] 对从中重度新冠病毒感染的红细胞衰竭患者全血中分离获得的非编码RNA和mRNA进行了转录组分析, 发现miR-146-146a-5p、miR-21-5p和miR-142-3p是新冠病毒感染的潜在治疗靶点。非编码RNA参与了新冠病毒感染的进展和驱动转录调控, 但较少应用于临床策略研究, 因此今后应进一步发掘其治疗应用价值。

3.5 提示细胞变化和失调与新冠病毒感染的严重程度相关

单细胞转录组学是一种在感染期间识别最关键细胞类型的工具, 可用于大规模细胞图谱构建、细胞类型鉴定及细胞亚群细化、结合临床病理学辅助疾病分型等。新冠病毒感染导致细胞调节失常, 这是决定疾病严重程度的关键因素。通过分析同一细胞类型中不同亚型的比例变化, 可以鉴定与新冠病毒感染最相关的细胞类型, 从而确定预防和治疗新冠病毒感染的潜在靶点。

Liao 等^[24] 基于单细胞转录组分析发现, 严重新冠病毒感染患者的支气管肺泡灌洗液中富含促炎单核细胞衍生的巨噬细胞。Zhang 等^[25] 利用新冠病毒感染受体的表达信息进行了细胞间通信分析和轨迹分析, 发现M1型巨噬细胞和重度新冠病毒感染患者之间的关系最密切。

Filbin 等^[26] 分析单细胞RNA测序数据集, 提出髓细胞、上皮细胞和T细胞之间的相互作用可驱动组织损伤, 中性粒细胞在免疫损伤和急性肺损伤的发展中发挥作用。Carlos 等^[27] 发现, 与新冠病毒感染患者不同临床表现相关的分子变化涉及中性粒细胞活化, 严重程度的转折点与S100A9等8个中性粒细胞特征基因有关。Schimke 等^[28] 也发现, 在重症监护室的新冠病毒感染患者中, 中性粒细胞被高度激活。

Utrero-Rico 等^[29] 研究了新鲜血液样本中的循环单核细胞, 证实循环单核淋巴细胞的变化可预测新冠病毒感染的严重程度。Yang 等^[30] 分析来自对照组和新冠病毒感染患者的额叶皮质和脉络丛样本的转录组, 观察到新冠病毒感染后出现广泛的细胞扰动和外周T细胞浸润, 表明新冠病毒感染患者的脑和脉络丛细胞功能失调。需要指出, 目前的单细胞测序费用昂贵, 且存在假阴性, 下游的统计和计算分析比较复杂, 因此该方法具有一定局限性。但笔者推测, 随着单细胞测序成本降低以及相应的分析技术发展, 这项转录组检测方法将不断完善, 发挥出更大的作用。

4 新冠病毒感染不同物种的比较医学分析

4.1 病毒感染性差异

动物模型是研究疾病的重要工具，应根据研究目的和对象的不同使用合适的实验动物。国家动物模型资源共享信息平台 (<https://www.namri.cn>) 是由科技部指定中国医学科学院医学实验动物研究所建立的一个数据量庞大、信息全面的国家平台，广泛收录了国内外的动物模型等资源及相关信息^[31]。本研究使用国家

动物模型资源共享信息平台整理汇总常见的新冠病毒感染动物模型信息，比较不同物种的新冠病毒感染性差异，并在GEO数据库检索得到该物种相应的数据集数量，结果见表2。小鼠、仓鼠、雪貂、猴、水貂等为新冠病毒易感动物，其中恒河猴和食蟹猴与人的感染特征高度相似，可用于评价新冠疫苗免疫原性和保护效果。易感动物感染后普遍出现呼吸道症状和体重减轻的情况，仓鼠感染后还表现出肠道炎症等消化道症状，且在转录组数据集较为丰富，存在数据挖掘空间。

表2 不同物种的新冠病毒感染性差异

Table 2 Infectious differences of SARS-CoV-2 in different species

物种 Species	常用品种/品系 Breeds/ strains in common use	感染滴度或 剂量 Infection titer or dose	感染途径 Routes of infection	用途 Applications	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	GEO数据 集数量 Number of GEO datasets
小鼠 Mice	hACE2转基因 小鼠	1×10^5 TCID ₅₀	滴鼻	致病机制研究, 疫苗 和药物评估	方便, 便宜	耗时	21
小鼠 Mice	K18-hACE2小鼠	1×10^2 TCID ₅₀	滴鼻	致病机制研究, 疫苗 和药物评估	方便, 便宜	非致死模型	9
小鼠 Mice	hACE2-KI人源 化小鼠	4×10^5 PFU	滴鼻	病毒感染抗体评价, 疫苗评价	方便, 便宜	非致死模型	-
仓鼠 Hamsters	金黄地鼠	8×10^4 TCID ₅₀	滴鼻	致病机制研究, 疫苗 和药物评估	便宜, 有消化系 统症状	操作不如小鼠方便, 病 毒7 d清除, 不致死	41
雪貂 Ferrets	-	1×10^5 PFU	滴鼻	致病机制研究, 疫苗 和药物评估	能通过直接接触 和气溶胶感染	检测不如小鼠经济	5
猴 Monkeys	恒河猴	1×10^6 TCID ₅₀	经气管感染	致病机制研究, 疫苗 和药物评估	与人类高度相似	价格昂贵	25
猴 Monkeys	食蟹猴	1×10^6 PFU	气管、鼻腔、黏膜 联合感染	评价新冠药物与疫苗	与人类高度相似	价格昂贵	8
水貂 Minks	-	1×10^6 TCID ₅₀	经气管感染	临床病理机制阐述, 药物和疫苗评价, 生物标志物筛选	与人类症状较为 相似	应用少, 相关试剂较少	-
树鼩 Tree shrews	-	1×10^7 TCID ₅₀	口、气管、眼联合 感染	药物筛选和疫苗评估	便宜, 与灵长类 相似	没有纯遗传背景的品 系, 个体差异较大	-

注: TCID₅₀, 半数组织培养感染剂量; PFU, 空斑形成单位。

Note: TCID₅₀, tissue culture infective dose 50%; PFU, plaque forming unit.

4.2 病毒致病性差异

动物模型能够在一定程度上模拟新冠病毒感染症状，然而病毒在不同动物之间存在致病性差异。分析比较病毒的致病性差异有助于模型的选择，从而更充分地发挥实验动物的作用。本研究将人与实验动物的新冠病毒致病性差异情况进行了梳理，结果见表3。新冠病毒在hACE2转基因小鼠、仓鼠、雪貂、水貂和恒

河猴中的复制与人类的亚临床感染类似，复制部位以肺、气管等呼吸系统的器官为主，也在仓鼠和雪貂的肠道及水貂的耳部进行复制。各物种病理变化涵盖肺炎、急性呼吸窘迫综合征、弥漫性肺泡损伤等不同程度的呼吸道损伤。新冠病毒感染的仓鼠能够产生中和抗体，并保护其免受再次感染，可用于相关免疫应答研究。

表3 不同物种的新冠病毒致病性差异

Table 3 Pathogenic differences of SARS-CoV-2 infection in different species

物种 Species	病毒复制部位 Virus replication site	病理变化 Pathological change	免疫应答 Immune response	参考文献 References
人类 Human	主要在呼吸道和肠道	肺炎,急性呼吸窘迫综合征	产生针对S和N蛋白以及RBD的IgG抗体	[32]
小鼠(hACE2转基因小鼠) Mice(hACE2 transgenic mice)	肺	间质性肺炎	产生抗S蛋白的特异性抗体	[33]
仓鼠 Hamsters	肺、鼻甲、气管、肠道	肺炎,弥漫性肺泡损伤	中和抗体反应,IFN-R,IL-4,IL-6,TNF- α 、IL-12p40上调中和抗体反应	[34]
雪貂 Ferrets	鼻甲、气管、肺、肠道	毛细支气管炎	-	[35]
水貂 Minks	鼻腔、直肠、耳	间质性肺炎,血管周炎,细支气管周炎,鼻黏膜损伤	-	[36]
恒河猴 Rhesus monkey	肺、气管、支气管	间质性肺炎	白细胞和中性粒细胞减少,淋巴细胞增加	[37]

注: RBD, 受体结合区域; IFN-R, 干扰素受体; IL-4, 白细胞介素4; IL-6, 白细胞介素6; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; IL-12p40, 白细胞介素 IL-12/P40。
Note: RBD, receptor-binding domain; IFN-R, interferon receptor; IL-4, interleukin-4; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis - α ; IL-12/P40, Interleukin 12 P40.

4.3 新冠病毒感染的比较转录组数据

COVID-CED (<https://covid.com-med.org.cn/#/>) 是一个基于公共数据库中冠状病毒感染动物模型相关开放数据集的比较转录组数据库^[38]。COVID-CED 对不同平台的测序数据进行质控、标准化、去除批次效应, 能够实现跨平台、跨物种的数据分析, 比较不同物种、毒株、剂量、时间点的表达差异。COVID-CED 目前收录了115个摘自GEO数据库的新冠病毒感染样本, 按类别和内容整理见表4。

在比较医学分析中, 本研究梳理了病毒感染和致病性在人和不同动物之间的差异。根据不同的研究目的, 比较医学分析能够为选用合适的动物模型提供支撑。然而, 新冠病毒感染转录组学鲜少应用于比较医学的分析研究。由于不同数据集间存在批次效应, 且需要消除自身对照的影响, 跨物种、跨毒株等比较转录组分析较为复杂。现有研究缺乏整合转录组数据集的比较分析结果, 在比较医学方面存在着很大的挖掘空间。未来, 人们可以运用转录组分析来更全面地研究新冠病毒感染不同物种的比较医学差异。

5 总结

已知转录组的应用与研究存在一定挑战, 需要考虑样本类型、数量及制定数据分析计划以减少批次影响。不过随着转录组技术的迅速发展, 成本逐渐降低, 应用也更加广泛深入。此外, 在数据库和在线平台中

表4 有关冠状病毒感染动物模型的COVID-CED数据整理

Table 4 Data collation of COVID-CED related to SARS-CoV-2 infectious animal model

类别 Category	内容 Content	数量 Number
物种 Species	人、雪貂	2
病毒亚型 Virus subtypes	野生型、USA-WA1型	2
细胞/组织类型 Tissue/ cell types	肺、气管、鼻腔, 肺癌 Calu3、A549、A549_oeACE2、H1299 细胞, 结肠癌 Caco2 细胞, 正常人类支气管上皮细胞	9
时间点 Time point	4 h、8 h、12 h、24 h、36 h、72 h、7 d、14 d	8
感染剂量 Infection dose	0 MOI、0.2 MOI、0.3 MOI、2 MOI、 5×10^4 PFU	5
数据集编号 Dataset number	GSE147507, GSE148729	2

注: USA-WA1, 一种新冠原始毒株; MOI, 病毒感染复数; PFU, 空斑形成单位。

Note: USA-WA1, an original strain of COVID-19 virus; MOI, multiplicity of infection; PFU, plaque forming unit.

储存了大量的开放访问数据, 已挖掘发表的数据也可从不同角度进行分析。而且转录组技术还能够与其他组学技术相结合, 形成新的探究复杂疾病的系统方法。因此, 转录组数据挖掘和分析的潜力巨大, 在揭示疾病发生发展过程及研究治疗对策中有重要价值。

本文分析了各数据库中新冠病毒感染转录组数据，对新冠病毒感染转录组学做了全面的解读。新冠病毒感染转录组数据样本来源以患者为主，感染组织类别大多定位在呼吸系统和神经系统。本研究围绕不同方面进行转录组分析，探讨了其临床意义，同时引入新冠病毒感染不同物种的比较转录组学分析，提示转录组学在比较医学中的潜在应用价值。

本文还分析了新冠病毒感染单细胞的转录组学数据，可用于不同细胞类型的差异基因、通路富集、时序分析、细胞通信分析等，探索各类细胞在疾病中的功能、状态和相互作用。使用单细胞转录组数据可解释 SARS-CoV-2 引起的免疫功能障碍，有助于深入理解新冠病毒感染机制，并开展进一步的预防、精确治疗和预后预测的研究。

新冠病毒感染是现代历史上最具破坏性的传染病之一，对人类生活的各个方面都产生了严重影响。自从新冠病毒感染爆发以来，人们不断尝试开发新的抗病毒药物或治疗策略。新冠病毒感染转录组数据分析为选择药物和疗法提供了建议和验证，尤其在阐明新冠病毒感染免疫特征和动态变化等方面具有突出优势。例如 Ren 等^[39] 基于单细胞 RNA 测序创建拥有 146 万个细胞的综合免疫景观，确定了不同的外周免疫亚型变化与不同的临床特征（年龄、性别、严重程度等）有关。Meckiff 等^[40] 首次开展免疫细胞应对新冠病毒感染的反应研究，发现新冠病毒感染严重患者产生了新的 T 细胞亚群，该亚群杀死 B 细胞并减少抗体产生。这些重大发现为新冠病毒感染研究提供了新的视角。

同类转录组数据分析从其他疾病入手，如自身免疫病^[41]、心血管疾病^[42]和哮喘^[43]等，大多以转录组的疾病诊断和预后意义为侧重点，部分研究仅关注单细胞转录组学。本文亮点在于整理了新冠病毒感染转录组数据资源与基于转录组的临床研究发现，并将二者关联，同时从比较医学角度提出转录组的潜在应用价值。本文整理了现有新冠病毒感染转录组数据的分布情况，从疾病表型、生物标志物、分子驱动因素等方面多维度分析转录组数据的临床意义，还将转录组数据研究和比较医学分析联系起来。笔者认为新冠病毒感染转录组数据的应用还可以在比较医学方面进一步拓展，例如对不同物种的转录组数据进行分析比较，将新冠病毒感染与其他病毒感染转录组进行比较，从而对新冠病毒感染的比较医学差异进行更深入的挖掘。目前鲜有新冠病毒感染的比较转录组研究，该方

面内容亟需被填补。

[作者贡献 Author Contribution]

冯婷婷构建文章主体框架，撰写初稿并修改；
李依桐查找及筛选相关文献；
吴玥和王珏参与数据整理分析；
孔琪审核、修改文章主体框架，审核、修改文稿。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] LOWE R, SHIRLEY N, BLEACKLEY M, et al. Transcriptomics technologies[J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(5): e1005457. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005457.
- [2] 国家卫生健康委. «关于对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”的总体方案» 解读问答 [A/OL]. 2022-12-27[2023-10-01]. https://www.gov.cn/zhengce/2022-12/27/content_5733743.htm. National Health Commission of the People's Republic of China. Questions and answers on "overall plan of implementing 'class B management' for novel coronavirus infection"[J]. [A/OL]. 2022-12-27[2023-10-01]. https://www.gov.cn/zhengce/2022-12/27/content_5733743.htm.
- [3] JHA P K, VIJAY A, HALU A, et al. Gene expression profiling reveals the shared and distinct transcriptional signatures in human lung epithelial cells infected with SARS-CoV-2, MERS-CoV, or SARS-CoV: potential implications in cardiovascular complications of COVID-19[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 7: 623012. DOI: 10.3389/fcvm.2020.623012.
- [4] CROSS A R, DE ANDREA C E, VILLALBA-ESPARZA M, et al. Spatial transcriptomic characterization of COVID-19 pneumonitis identifies immune circuits related to tissue injury[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(2): e157837. DOI: 10.1172/jci.insight.157837.
- [5] HAMMOUDEH S M, HAMMOUDEH A M, BHAMIDIMARRI P M, et al. Insight into molecular mechanisms underlying hepatic dysfunction in severe COVID-19 patients using systems biology[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(21): 2850-2870. DOI: 10.3748/wjg.v27.i21.2850.
- [6] MITAMURA Y, SCHULZ D, ORO S, et al. Cutaneous and systemic hyperinflammation drives maculopapular drug exanthema in severely ill COVID-19 patients[J]. *Allergy*, 2022, 77(2): 595-608. DOI: 10.1111/all.14983.
- [7] HIRSCH J S, NG J H, ROSS D W, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 209-218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
- [8] ALEXANDER M P, MANGALAPARTHI K K, MADUGUNDU A K, et al. Acute kidney injury in severe COVID-19 has similarities to sepsis-associated kidney injury: a multi-omics study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(10): 2561-2575. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.001.
- [9] LONG B, BRADY W J, KOYFMAN A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(7): 1504-1507. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.

- [10] WISCOVITCH-RUSSO R, IBÁÑEZ-PRADA E D, SERRANO-MAYORGA C C, et al. Major adverse cardiovascular events are associated with necroptosis during severe COVID-19[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):155. DOI: 10.1186/s13054-023-04423-8.
- [11] CHEN X P, WU T, LI L G, et al. Transcriptional start site coverage analysis in plasma cell-free DNA reveals disease severity and tissue specificity of COVID-19 patients[J]. *Front Genet*, 2021, 12:663098. DOI: 10.3389/fgene.2021.663098.
- [12] GÓMEZ-CARBALLA A, RIVERO-CALLE I, PARDO-SECO J, et al. A multi-tissue study of immune gene expression profiling highlights the key role of the nasal epithelium in COVID-19 severity[J]. *Environ Res*, 2022, 210: 112890. DOI: 10.1016/j.envres.2022.112890.
- [13] KRISHNAMOORTHY P, RAJ A S, KUMAR H. Machine learning-driven blood transcriptome-based discovery of SARS-CoV-2 specific severity biomarkers[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(2): e28488. DOI: 10.1002/jmv.28488.
- [14] CLANCY J, HOFFMANN C S, PICKETT B E. Transcriptomics secondary analysis of severe human infection with SARS-CoV-2 identifies gene expression changes and predicts three transcriptional biomarkers in leukocytes[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 1403-1413. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.02.003.
- [15] LIU Y, WU Y K, LIU B, et al. Biomarkers and immune repertoire metrics identified by peripheral blood transcriptomic sequencing reveal the pathogenesis of COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:677025. DOI: 10.3389/fimmu.2021.677025.
- [16] ASCHENBRENNER A C, MOUKTAROUDI M, KRÄMER B, et al. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1):7. DOI: 10.1186/s13073-020-00823-5.
- [17] ZHANG J Q, LIN D Z, LI K, et al. Transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells reveals distinct immune response in asymptomatic and re-detectable positive COVID-19 patients[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:716075. DOI: 10.3389/fimmu.2021.716075.
- [18] MUKHERJEE S, BANERJEE B, KARASIK D, et al. mRNA-lncRNA co-expression network analysis reveals the role of lncRNAs in immune dysfunction during severe SARS-CoV-2 infection[J]. *Viruses*, 2021, 13(3):402. DOI: 10.3390/v13030402.
- [19] KARAMI H, DERAKHSHANI A, GHASEMIGOL M, et al. Weighted gene co-expression network analysis combined with machine learning validation to identify key modules and hub genes associated with SARS-CoV-2 infection[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16):3567. DOI: 10.3390/jcm10163567.
- [20] HU R W, LIU C, YAN Y Y, et al. Identification of hub genes and molecular subtypes in COVID-19 based on WGCNA[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(20): 6411-6424. DOI: 10.26355/eurrev_202110_27015.
- [21] PANIRI A, AKHAVAN-NIAKI H. Emerging role of IL-6 and NLRP3 inflammasome as potential therapeutic targets to combat COVID-19: role of lncRNAs in cytokine storm modulation[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118114. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118114.
- [22] VISHNUBALAJI R, SHAATH H, ALAJEZ N M. Protein coding and long noncoding RNA (lncRNA) transcriptional landscape in SARS-CoV-2 infected bronchial epithelial cells highlight a role for interferon and inflammatory response[J]. *Genes*, 2020, 11(7):760. DOI: 10.3390/genes11070760.
- [23] TANG H, GAO Y H, LI Z H, et al. The noncoding and coding transcriptional landscape of the peripheral immune response in patients with COVID-19[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(6): e200. DOI: 10.1002/ctm2.200.
- [24] LIAO M F, LIU Y, YUAN J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6):842-844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9.
- [25] ZHANG Z L, CUI F F, CAO C, et al. Single-cell RNA analysis reveals the potential risk of organ-specific cell types vulnerable to SARS-CoV-2 infections[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 140:105092. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.105092.
- [26] FILBIN M R, MEHTA A, SCHNEIDER A M, et al. Longitudinal proteomic analysis of severe COVID-19 reveals survival-associated signatures, tissue-specific cell death, and cell-cell interactions[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(5):100287. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100287.
- [27] FUZO C A, FRAGA-SILVA T F C, MARUYAMA S R, et al. The turning point of COVID-19 severity is associated with a unique circulating neutrophil gene signature[J]. *Immunology*, 2023, 169(3):323-343. DOI: 10.1111/imm.13631.
- [28] SCHIMKE L F, MARQUES A H C, BAIOCCHI G C, et al. Severe COVID-19 shares a common neutrophil activation signature with other acute inflammatory states[J]. *Cells*, 2022, 11(5):847. DOI: 10.3390/cells11050847.
- [29] UTRERO-RICO A, GONZÁLEZ-CUADRADO C, CHIVITE-LACABA M, et al. Alterations in circulating monocytes predict COVID-19 severity and include chromatin modifications still detectable six months after recovery[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1253. DOI: 10.3390/biomedicines9091253.
- [30] YANG A C, KERN F, LOSADA P M, et al. Publisher Correction: Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19[J]. *Nature*, 2021, 598(7882): E4. DOI: 10.1038/s41586-021-04080-3.
- [31] 吴玥, 薛婧, 魏强, 等. 国家动物模型资源共享信息平台的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(8): 1080-1086. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.08.009.
WU Y, XUE J, WEI Q, et al. Establishment of national infrastructure for an animal model resource platform[J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2022, 30(8): 1080-1086. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.08.009.
- [32] ZHENG J X, DENG Y Y, ZHAO Z Y, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(2):150-157. DOI: 10.1038/s41423-021-00774-w.
- [33] BAO L L, DENG W, HUANG B Y, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice[J]. *Nature*, 2020, 583(7818):830-833. DOI: 10.1038/s41586-020-2312-y.
- [34] CHAN J F W, ZHANG A J, YUAN S F, et al. Simulation of the

- clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden Syrian *Hamster* model: implications for disease pathogenesis and transmissibility[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(9): 2428-2446. DOI: 10.1093/cid/ciaa325.
- [35] KIM Y I, KIM S G, KIM S M, et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(5):704-709.e2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.023.
- [36] SHUAI L, ZHONG G X, YUAN Q, et al. Replication, pathogenicity, and transmission of SARS-CoV-2 in minks[J]. *Natl Sci Rev*, 2021, 8(3): nwa291. DOI: 10.1093/nsr/nwa291.
- [37] SHAN C, YAO Y F, YANG X L, et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in *Rhesus macaques*[J]. *Cell Res*, 2020, 30(8): 670-677. DOI: 10.1038/s41422-020-0364-z.
- [38] 吴玥, 向志光, 高苒, 等. 冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1):92-99. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.01.012.
- WU Y, XIANG Z G, GAO R, et al. Establishment of a comparative transcriptomics database of coronavirus infected animal models[J]. *Acta Lab Anim Sci Sinica*, 2022, 30(1):92-99. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.01.012.
- [39] REN X W, WEN W, FAN X Y, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas[J]. *Cell*, 2021, 184(7):1895-1913.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.053.
- [40] MECKIFF B J, RAMÍREZ-SUÁSTEGUI C, FAJARDO V, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+ T cells in COVID-19[J]. *Cell*, 2020, 183(5):1340-1353.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.001.
- [41] NAGAFUCHI Y, YANAOKA H, FUJIO K. Lessons from transcriptome analysis of autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:857269. DOI: 10.3389/fimmu.2022.857269.
- [42] ROBINSON E L, BAKER A H, BRITTAN M, et al. Dissecting the transcriptome in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):1004-1019. DOI: 10.1093/cvr/cvab117.
- [43] PARK H W, WEISS S T. Understanding the molecular mechanisms of asthma through transcriptomics[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(3): 399-411. DOI: 10.4168/aair.2020.12.3.399.
- (收稿日期:2023-06-16 修回日期:2023-10-13)
(本文编辑:张俊彦,富群华,丁宇菁,周培)

[引用本文]

- 冯婷婷, 李依桐, 吴玥, 等. 新冠病毒感染转录组学数据及比较医学分析[J]. *实验动物与比较医学*, 2024, 44(1): 62-73. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.079.
- FENG T T, LI Y T, WU Y, et al. Transcriptome data and comparative medical analysis of COVID-19 virus infection[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2024, 44(1): 62-73. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.079.

《实验动物与比较医学》2024年征订启事

《实验动物与比较医学》(CN 31-1954/Q, ISSN 1674-5817)由上海科学院主管,上海市实验动物学会和上海实验动物研究中心联合主办,是我国实验动物科学及比较医学领域创刊最早的一本专业学术期刊。本刊目前是中国科技论文统计源期刊(即中国科技核心期刊),并被瑞典DOAJ、美国Chemical Abstracts和Ulrichsweb、英国CAB Abstracts和Global Health、波兰ICI World of Journals和ICI Master List、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)和美国EBSCO数据库,以及中国核心期刊数据库、中国科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网和万方医学网等收录,并入选中国医师协会发布的中国医药卫生“核心期刊”目录,以及中国科协组织的2022和2023年度“科技期刊双语传播工程”。

本刊兼顾理论与实践、普及与提高,刊登实验动物科学和比较医学领域的研究及应用新成果、新进展、新信息。期刊内容主要涉及人类疾病动物模型、实验动物资源开发与利用、实验动物管理、实验动物福利与伦理、动物实验技术与方法、实验动物医学、比较医学方法研究,以及以实验动物为基础的生物医药各领域基础与应用研究。设置栏目包括专家论坛、研究论著、综述、经验交流、实践与探索、技术与平台、政策与法规、标准与指南、人物、简报、动态与书讯等。读者对象为生物学、医学、药学、动物学和农学等各领域从事实验动物生产、繁育、检测和管理,以及应用实验动物进行比较医学研究的广大科技工作者、教育工作者和医学工作者。欢迎订阅!

本刊为双月刊,大16开,铜版纸,彩色印刷;全年出版6期,每期定价30元/本,全年定价180元/套。读者可在各地邮局订阅,邮发代号为4-789;也可以联系本刊编辑部购买,联系电话:021-50793657。E-mail:bjb50793657@163.com。编辑部地址:上海市浦东新区金科路3577号(邮编201203)。期刊官网地址: <http://www.slarc.org.cn/dwxy>。

《实验动物与比较医学》编辑部