DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.033

基于生物信息学筛选帕金森病关键基因与信号通路

刘金瑛[1],马培[2],胡天时[1],张一新[1],李志更[3],岳利峰[1],刘树权[4]
(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;2.中国医学科学院药用植物研究所,北京 100193;
3.中国中医科学院中医基础理论研究所,北京 100700;4.沈阳市第二中医医院,辽宁 沈阳 110101)

摘要:目的 通过生物信息学方法筛选与帕金森病(Parkinson's disease,PD)相关的关键基因、功能富集及信号通路。方法 从基因表达综合数据库(Gene expression omnibus,GEO)下载帕金森病芯片数据集GSE7621,运用加权基因共表达网络分析(Weighted gene co-expression network analysis,WGCNA)筛选关键基因模块,并使用R软件进行差异表达基因(Differentially expressed genes,DEGs)的筛选。对筛选出的DEGs进行GO和KEGG通路分析,并通过STRING数据库和Cytoscape软件识别DEGs中的关键基因。结果 WGCNA和差异基因筛选共得到133个关键基因。GO与KEGG分析显示,主要生物过程涉及泛素化及组蛋白修饰。关键基因包括CUL7、KAT2A、DDB1、ANAPC7、ATXN7L2、TADA2B、SGF29、PSMB1、RSAD1及MRPL30。结论 本研究筛选出与帕金森病相关的关键基因,揭示了泛素化、组蛋白修饰等机制的潜在作用。结合中医辨证理论,为中医药治疗帕金森病的现代化研究提供了科学依据。

关键词:帕金森病;基因表达数据库;加权基因共表达网络;差异基因分析
中图分类号:R277.742 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0168-07

Identification of Key Genes and Signaling Pathways in Parkinson's Disease Based on Bioinformatics Analysis

LIU Jinying[1],MA Pei[2],HU Tianshi[1],ZHANG Yixin[1],LI Zhigeng[3],YUE Lifeng[1],LIU Shuquan[4]
(1. Dongzhimen Hospital,Beijing University of Chinese Medicine,Beijing 100700,China;
2. Institute of Medicinal Plant Developmentaffiliated with Chinese Academy of Medical Sciences,Beijing 100193,China;
3. China Academy of Chinese Medical Sciences,Beijing 100700,China;
4. Shenyang Second Traditional Chinese Medicine Hospital,Shenyang 110101,Liaoning,China)

Abstract:*Objective* To identify key genes,functional enrichment and signaling pathways associated with Parkinson's disease (PD) using bioinformatics methods. *Methods* The PD microarray dataset GSE7621 was downloaded from the Gene Expression Omnibus(GEO) database. Weighted Gene Co-expression Network Analysis(WGCNA) was employed to screen key gene modules,and the differentially expressed genes(DEGs) were identified using R software. Gene Ontology(GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway analyses were conducted on the selected DEGs,and the key genes within the DEGs were identified using the STRING database and Cytoscape software. *Results* A total of 133 key genes were identified through WGCNA and DEG screening. GO and KEGG analyses indicated that the primary biological processes involved ubiquitination and histone modification. The key genes included CUL7,KAT2A,DDB1,ANAPC7,ATXN7L2,TADA2B,SGF29,PSMB1,RSAD1 and MRPL30. *Conclusion* This study identified several key genes associated with PD through bioinformatics analysis,revealing biological processes and signaling pathways related to ubiquitination,histone modification and the Notch signaling pathway. These findings provide new insights into the molecular mechanisms of Parkinson's disease.

Keywords:Parkinson's disease;gene expression database;WGCNA;differential gene analysis

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是临床中常见的神经类疾病,典型临床表现包括运动功能受损和静止时震颤。除此之外,患者还常伴有情绪低落、疲乏、自主神经紊乱及睡眠问题等非运动性症状[1]。多发于65岁以上的老年人群,发病率约为1.7%,且呈现出逐年上升的趋势[2]。PD的发病机制至今仍不清楚。

现已有研究证实,PD与多巴胺能神经元的功能障碍及丧失密切关联,并且与中枢神经系统中的多巴胺能与胆碱能系统的失衡存在重要联系。PD的发生机制复杂,涉及多方面相互

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82174046);辽宁省自然科学基金项目(2019-ZD-0937)
作者简介:刘金瑛(2002-),女,辽宁沈阳人,硕士在读,研究方向:中医脑病学。
通讯作者:岳利峰(1979-),男,山西忻州人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治脑血管病及情绪障碍。E-mail:yuelifeng100@sina.com。
刘树权(1971-),男,辽宁阜新人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:脑血管病。E-mail:lztjaa@126.com。

作用[3]。本研究基于基因表达数据库(Gene expression omnibus,GEO)中的数据集,并采用加权基因共表达网络分析(Weighted gene co-expression network analysis,WGCNA)技术进行分析,深入探讨帕金森病的关键基因,为临床治疗及未来的科学研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 芯片数据处理 从 GEO 数据库中选择与帕金森病有关的 GSE7621 作为研究数据集。共有 25 例样本,其中 9 例对照组,16 例帕金森病组。利用 R 软件(Rstudio 版本 4.2.2)中的"GEOquery"包下载表达数据及平台注释信息。随后对芯片数据进行质量检验,去除注释信息不完整的探针以及重复的基因。对数据进行标准化处理,并通过计算样本之间的相关性生成样本的层次聚类图,用于评估样本间的相似性。

1.2 WGCNA 网络构建与样本预处理 读取 GSE5090 数据集的基因表达谱数据后,通过层次聚类法(hclust)对样本进行聚类,检测和剔除离群样本,以确保数据的一致性和可靠性。为了避免样本间可能存在的批次效应,使用标准化方法(scale 函数)对表达矩阵进行标准化处理。

1.3 软阈值选择与邻接矩阵构建 使用 WGCNA 包[4]中的 pickSoftThreshold 函数,根据相关系数 $R2>0.9$ 的标准,确定合适的软阈值 β。该阈值确保网络具备尺度无关性,且能精确反映基因之间的关系。基于选定的阈值计算邻接矩阵,将基因之间的共表达关系进行加权计算,以生成共表达网络。

1.4 拓扑重叠矩阵(Topological overlap matrix,TOM)与模块识别 将邻接矩阵通过 TOM 进行转换,用以计算不同基因的拓扑相似性。随后使用动态剪切树算法,识别共表达模块,确保模块内部的基因具有高度的共表达。随后,计算各基因模块与表型的相关性。筛选出与表型关联最强的模块,作为关键基因模块。

1.5 基因与表型信息匹配与相关分析 导入表型数据后,将样本的临床信息与基因表达矩阵进行匹配。然后,通过 Pearson 相关系数评估各模块的表达模式与帕金森病表型之间的相关性,并使用热图可视化模块与性状的关系。

1.6 筛选的基因的差异表达基因(Differential expression analysis,DEG)分析 在筛选出与帕金森病高度相关的核心基因后,对这些基因进一步进行 DEG 分析。使用 limma 包进行线性模型拟合,基于 PD 患者样本和正常对照样本,评估筛选基因在不同样本中的表达差异。设定 $P<0.05$ 为差异有统计学意义的筛选标准,使用 logFC 和 p 值来判断基因的上调或下调,绘制出差异基因的火山图,并挑选出差异最显著的基因用于后续分析。

1.7 GO 和 KEGG 分析与蛋白质-蛋白质相互作用(portein-protein interaction,PPI)网络的构建 通过 R 中的 clusterProfiler 包,对 DEG 基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。筛选出显著富集的 GO 条目和 KEGG 通路(P 值 <0.05)。将筛选出的 DEG 基因导入 STRING 数据库中绘制 PPI 网络。将得出的网络导入 Cytoscape 软件中使用 cytohubba 插件计算 MCC 排名前 10 位的核心基因。

2 结果

2.1 芯片数据预处理 对 GSE7621 芯片数据进行质量检验,去除注释信息不完整的探针以及重复的基因。随后,对数据进行标准化处理,并通过计算样本之间的相关性生成样本的层次聚类图(插页XXXⅦ图 1),用于评估样本间的相似性。

2.2 无尺度网络构建与模块划分 在构建加权基因共表达网络时,软阈值的选择是关键步骤。为确保网络具有无尺度特性,本研究采用了软阈值 $\beta=4$,满足相关性 $R2>0.9$ 的标准(插页XXXⅦ图 2)。基于这一阈值,构建了基因共表达矩阵,并按照基因表达模式的相似性将基因划分为 40 个模块(插页XXXⅦ图 3)。

2.3 核心基因的筛选 通过计算各个基因模块与样本表型之间的关系,绘制出了基因模块与各样本表型热图,与 PD 相关性最大的模块为 Metan。其中包含 335 个基因。通过 R 软件的"limma"包对上述筛选出的关键基因进行差异分析($|logFC|>1$,$P<0.05$),共筛选出 133 个 DEG 基因(插页XXXⅨ图 4),其中上调基因 87 个,下调基因 46 个。

2.4 GO 与 KEGG 富集分析 对于筛选出的基因,通过 R 中 clusterProfiler 包[5]完成 GO 和 KEGG 富集分析,并通过柱状图展示富集的功能与通路(插页XXXⅨ图 5)。其中 GOBP 过程提示与组蛋白修饰(Histone modification)、组蛋白泛素化(Monoubiquitinated histone deubiquitination)有关。GOCC 过程提示与泛素连接酶复合物(Ubiquitin ligase complex)、SAGA 复合物(SAGA complex)有关。GOMF 过程与泛素-蛋白质转移酶激活剂(Ubiquitin-protein transferase activator activity)有关。KEGG 通路富集结果显示与泛素介导的蛋白水解(Ubiquitin mediated proteolysis)、Notch 信号通路(Notch signaling pathway)关系密切。

2.5 核心基因富集分析 将 DEG 基因导入 STRING 数据库,构建 DEG 基因网络的 PPI 网络。随后将 PPI 网络导入到 Cytoscape 软件中,利用 cytohubba 插件[6]计算得出前 10 的关键基因(插页XXXⅦ图 6)。分别为 CUL7、KAT2A、DDB1、ANAPC7、ATXN7L2、TADA2B、SGF29、PSMB1、RSAD1、MRPL30。

3 讨论

帕金森病是以神经细胞分子生物学功能紊乱为特征的神经退行性疾病,常与衰老有关,是常见的神经退行性疾病[3]。核心病理表现为多巴胺神经元的持续退行性损伤,同时伴有路易小体的堆积[7]。临床主要通过补充多巴胺或者增强多巴胺受体改善患者症状,如左旋多巴和多巴胺受体激动剂[8]。但长期用药往往伴随着一些显著的不良反应。包括运动并发症,如异动症、运动波动以及一些非运动症状如幻觉、睡眠障碍、恶心和低血压等。此外,随着病情的不断发展,药物的疗效逐渐下降,患者需要不断调整剂量或增加药物种类来维持治疗效果,但同时也增加了不良反应的发生率[9-11]。为此,可以利用生物信息学筛选关键基因和通路,分析帕金森病的生理病理机制,从而为开发更有效且不良反应更少的治疗策略提供科学依据。在本研究中,我们运用了 WGCNA、DEGs 分析、GO 与 KEGG 通路分析,以及 PPI 网络分析,系统地筛选和验证了与帕金森病相关的关键基因。WGCNA 能够识别与疾病相关的

基因模块,揭示其共表达关系。基于这些模块的 DEG 分析则直接揭示了帕金森病中的表达变化,帮助筛选关键基因。随后,通过 GO 和 KEGG 通路分析,我们系统地了解了这些基因的功能和相关的信号通路。而通过 PPI 网络分析,我们进一步识别了核心基因及其相互作用,提供了对疾病机制的深入理解。这种综合方法为帕金森病的分子机制研究提供了新的见解。

对 DEGs 差异基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,结果表明帕金森病与多种涉及泛素化和组蛋白修饰的生物过程存在关联,这些过程可能在帕金森病的发生和发展中起到重要作用。具体而言,GO 生物过程(GOBP)富集结果提示与组蛋白修饰(包括乙酰化、甲基化和泛素化)密切相关的关键生物过程。其中,组蛋白泛素化作为调控基因表达的表观遗传机制,通过改变染色质开放性,促进神经保护基因的表达,可能在帕金森病的神经炎症和神经元死亡中发挥重要作用。而细胞成分(GOCC)富集结果则指出泛素连接酶复合物和 SAGA 复合物在这些基因的功能中占据重要位置。此外,分子功能(GOMF)富集结果表明,这些基因参与了泛素 - 蛋白质转移酶激活作用。

研究表明,路易小体(LBs)主要由泛素和 α - 突触核蛋白组成,最近的研究还发现其中包含囊泡结构和溶酶体等成分[12]。这些发现与本研究的 GO 细胞成分(GOCC)分析结果相一致,表明相关基因富集在泛素连接酶复合物和 SAGA 复合物中,进一步强调了泛素化在帕金森病中的重要作用。此外,GO 分析还揭示了组蛋白修饰,特别是组蛋白泛素化,作为调控基因表达的关键机制。已有研究证实,组蛋白泛素化与神经炎症和神经元死亡密切相关,可能是帕金森病发病机制中的重要环节[13]。

KEGG 通路分析显示,泛素介导的蛋白水解通路和 Notch 信号通路与帕金森病有密切关系。泛素介导的蛋白水解在帕金森病患者的神经元死亡过程中可能发挥了至关重要的作用,已有研究表明该通路的异常可能会导致有害蛋白质的积累[14]。Notch 信号通路不仅在维持小胶质细胞正常发育中起关键作用,还在其活化和增殖过程中发挥着重要功能[15]。在帕金森病中,神经元的细胞死亡是一个主要病理过程。Notch 信号调节着神经元的生存与死亡,异常的 Notch 活性可能会促进神经元凋亡,从而加剧帕金森病中的神经退化。

KAT2A 是 GCN5 相关 N - 乙酰转移酶(GNAT)超家族的成员。主要存在于细胞核内,作为一种组蛋白乙酰转移酶(HAT),能够通过乙酰化组蛋白尾部的特定位点来调控基因表达,促进染色质开放,进而增加基因的转录活性[16]。KAT2A 可以通过乙酰化组蛋白,调节基因的转录活性,参与细胞增殖等多种生物学过程,在维持神经干细胞的自我更新和平衡分化中起着关键作用。研究表明,KAT2A 的抑制作用会导致细胞增殖加快,并根据 PAX6 的剂量情况,延迟细胞分化或凋亡。因此,KAT2A/PAX6 轴在维持神经干细胞自我更新与分化平衡中起着至关重要的作用[17]。

CUL7 是 Cullin 蛋白家族的一员,主要存在细胞质中。作为 E3 泛素连接酶复合物的一部分,主要参与泛素 - 蛋白酶体途径的介导降解过程[18]。CUL7 可以通过与 Skp1、Fbxw8 等蛋白形成复合物,促进特定底物的泛素化,进而调节细胞内蛋白质的降解。CUL7 的泛素连接酶活性在细胞增殖、细胞周期调控和 DNA 损伤修复等生物学过程中发挥重要作用[19]。此外,CUL7 还参与调控细胞应激反应和胚胎发育,维持细胞的正常生理功能,其功能失调可能导致多种疾病的发生,包括癌症和发育障碍[20]。在神经系统中,CUL7 通过调节特定蛋白质的降解,影响神经细胞的增殖和分化过程。

DDB1(损伤特异性 DNA 结合蛋白 1)是 Cullin - RING E3 泛素连接酶复合物的关键组成部分,参与 DNA 损伤修复、细胞周期调控以及基因表达调控等多种重要的细胞过程[21]。DDB1 能够通过识别并结合特定的底物蛋白,促进其泛素化标记,进而引导这些蛋白质通过蛋白酶体降解途径进行降解[22]。DDB1 参与维持基因组稳定性、调节细胞增殖和分化等,其功能异常与癌症等多种疾病的发生密切相关[23]。DDB1 在紫外线(UV)诱导的 DNA 损伤修复过程中起着重要作用,尤其是在识别和修复 UV 引起的环丁烷嘧啶二聚体(CPDs)等 DNA 损伤类型[24]。此外,在神经系统中,DDB1 的活性对神经元的生存和发育也具有重要意义。

本研究通过生物信息学分析揭示了多个与泛素化、组蛋白修饰及 Notch 信号通路相关的关键基因和生物过程,为帕金森病的分子机制研究提供了新的视角。同时,这些研究结果在中医药学研究中也具有重要意义。近年来,中医药对神经系统疾病的干预机制逐渐成为研究热点,许多中药及其活性成分被发现能够调控细胞的多种分子过程。例如,本文筛选出的关键基因 CUL7、KAT2A 和 DDB1 在细胞泛素化调控中发挥重要作用。而中药中的多酚类、黄酮类活性成分,如黄芩素、银杏内酯,已被报道可以通过抑制氧化应激、调节蛋白质泛素化途径来起到神经保护作用[25-28]。此外,组蛋白修饰在基因表达调控中扮演着关键角色,而某些中药成分如茶多酚、姜黄素等被发现具有调节组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性的作用,进而影响基因表达[29-31]。这提示中药有可能通过多靶点调控来影响帕金森病的进程。

Notch 信号通路在神经元分化和生存中具有重要作用,而中药如天麻、地黄等在补肾益脑方面的传统应用,揭示了其在调节该通路方面的潜力。有研究发现,天麻素(Gastrodin)可以通过调节 Notch 通路来促进神经细胞的存活和功能恢复,这与本文中 Notch 通路相关基因的发现相呼应[32-33]。此外,中医辨证理论多将帕金森病症状归于肝肾不足、瘀血阻络等,结合本文筛选出的基因 RSAD1 和 PSMB1 在免疫调节、细胞代谢等方面的作用,可以为中医证候的分子机制研究提供新的证据[34-35]。通过将本文的分子生物学发现与中医药理论和临床经验相结合,可为未来中药复方筛选、药效机制研究提供新的方向。

综上所述,结合中医辨证施治理论,本文揭示的基因和通路不仅有助于解释中医药治疗帕金森病的作用机制,还可用于中医药个体化治疗的靶点研究,进一步推动中医药治疗帕金森病的现代化发展。

参考文献

[1] PARKINSON J. Mr. Parkinson's letter on the committee of apothecaries[J]. Med Phys J, 1813, 29(168): 132 - 133.
[2] MS S Q, PHD P Y, PHD L W, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a community - based study in China[J]. Mov Disord, 2021, 36(12): 2940 - 2944.
[3] 张森, 赵晓悦, 梁宇, 等. 帕金森病致病因素及发病机制研究进展[J]. 药学学报, 2020, 55(10): 2264 - 2272.
[4] LANGFELDER P, HORVATH S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis[J]. BMC Bioinformatics, 2008, 9: 559.
[5] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012, 16(5): 284 - 287.
[6] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub - networks from complex interactome[J]. BMC Syst Biol, 2014, 8(Suppl 4): S11.
[7] 王坚, 邬剑军, 常颖, 等. 中国帕金森疾病蓝皮书[J]. 中国临床神经科学, 2024, 32(S1): 1 - 41.
[8] DI LUCA D G, REYES N G D, FOX S H. Newly approved and investigational drugs for motor symptom control in Parkinson's disease[J]. Drugs, 2022, 82(10): 1027 - 1053.
[9] WOLFF A, SCHUMACHER N U, PÜRNER D, et al. Parkinson's disease therapy: what lies ahead? [J]. J Neural Transm (Vienna), 2023, 130(6): 793 - 820.
[10] FOX S H, KATZENSCHLAGER R, LIM S Y, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence - based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1248 - 1266.
[11] 陈先文, 王刚, 陈生弟. 帕金森病药物治疗研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(5): 542 - 547.
[12] SHAHMORADIAN S H, LEWIS A J, GENOUD C, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(7): 1099 - 1109.
[13] FERNÁNDEZ - CRUZ I, REYNAUD E. Proteasome subunits involved in neurodegenerative diseases[J]. Arch Med Res, 2021, 52(1): 1 - 14.
[14] CHEN X Y, RAIFF A, LI S S, et al. Mechanism of Ψ - Pro/C - degron recognition by the $CRL2^{FEM1B}$ ubiquitin ligase[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3558.
[15] HAUPT S, BORGHESE L, BRÜSTLE O, et al. Non - genetic modulation of Notch activity by artificial delivery of Notch intracellular domain into neural stem cells[J]. Stem Cell Rev Rep, 2012, 8(3): 672 - 684.
[16] WANG Y G, GUO Y R, LIU K, et al. KAT2A coupled with the α - KGDH complex acts as a histone H3 succinyltransferase[J]. Nature, 2017, 552(7684): 273 - 277.
[17] DONG Z J, HE W, LIN G, et al. Histone acetyltransferase KAT2A modulates neural stem cell differentiation and proliferation by inducing degradation of the transcription factor PAX6[J]. J Biol Chem, 2023, 299(3): 103020.
[18] DUBIEL W, DUBIEL D, WOLF D A, et al. Cullin 3 - based ubiquitin ligases as master regulators of mammalian cell differentiation[J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(2): 95 - 107.
[19] JANG S M, REDON C E, THAKUR B L, et al. Regulation of cell cycle drivers by Cullin - RING ubiquitin ligases[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(10): 1637 - 1651.
[20] SHI L, DU D Y, PENG Y H, et al. The functional analysis of Cullin 7 E3 ubiquitin ligases in cancer[J]. Oncogenesis, 2020, 9(10): 98.
[21] WHITE S M, BHOJ E, NELLÅKER C, et al. A DNA repair disorder caused by *de novo* monoallelic DDB1 variants is associated with a neurodevelopmental syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2021, 108(4): 749 - 756.
[22] LI T, CHEN X J, GARBUTT K C, et al. Structure of DDB1 in complex with a paramyxovirus V protein: viral hijack of a propeller cluster in ubiquitin ligase[J]. Cell, 2006, 124(1): 105 - 117.
[23] IOVINE B, IANNELLA M L, BEVILACQUA M A. Damage - specific DNA binding protein 1 (DDB1): a protein with a wide range of functions[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(12): 1664 - 1667.
[24] MATSUMOTO S, CAVADINI S, BUNKER R D, et al. DNA damage detection in nucleosomes involves DNA register shifting[J]. Nature, 2019, 571(7763): 79 - 84.
[25] 章水晶, 杜仲燕. 基于网络药理学研究丹参治疗帕金森病的作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(6): 601 - 607.
[26] 丁旭, 殷紫, 邓祥敏, 等. 银杏内酯 B 对帕金森病模型大鼠的保护作用[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(4): 442 - 446, 453.
[27] 陈竑瑞, 薛晓娟, 李雪, 等. 中药黄酮治疗帕金森病基础研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(9): 191 - 196.
[28] 王琳, 李作孝. 黄芩素对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠发病的神经保护作用机制[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(8): 808 - 814.
[29] 赵行宇, 丁思源, 何奇, 等. 姜黄素通过抑制乙酰转移酶 P300 表达促进 HeLa 细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(7): 1197 - 1204.
[30] 王琴, 杨斌, 顾健, 等. 中药多酚类成分抗肿瘤表观遗传机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4722 - 4731.
[31] 李雪, 周妍妍, 王琪, 等. 中药调控组蛋白乙酰化防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 271 - 278.
[32] 南一楠, 王少卿. 天麻素通过 Notch 通路抑制 MCAO 大鼠脑梗死急性期炎症反应[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(4): 192 - 195.
[33] 杨雪珂, 张晓丽娜, 钟正, 等. 天麻素通过 Notch 信号通路调控激活的 BV2 小胶质细胞的研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(3): 318 - 323.
[34] 王子雨, 孙灵芝. 基于"亢害承制"理论从肝、肺论治帕金森病[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(9): 1282 - 1287.
[35] 韦一佛, 吕富荣, 姚佳, 等. 变通炙甘草汤治疗肝肾不足型帕金森病患者的临床观察及对神经元信号相关蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(4): 166 - 173.

基于生物信息学筛选帕金森病关键基因与信号通路

（正文见 168－171 页）

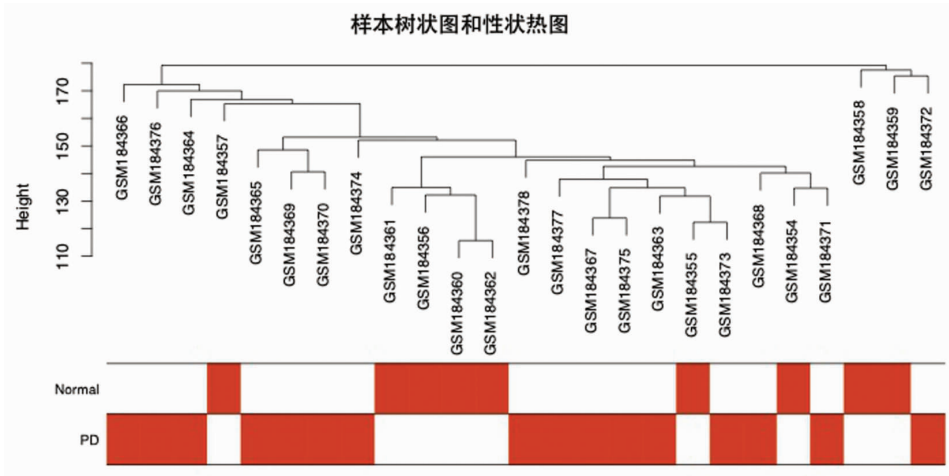


图 1　样本聚类信息

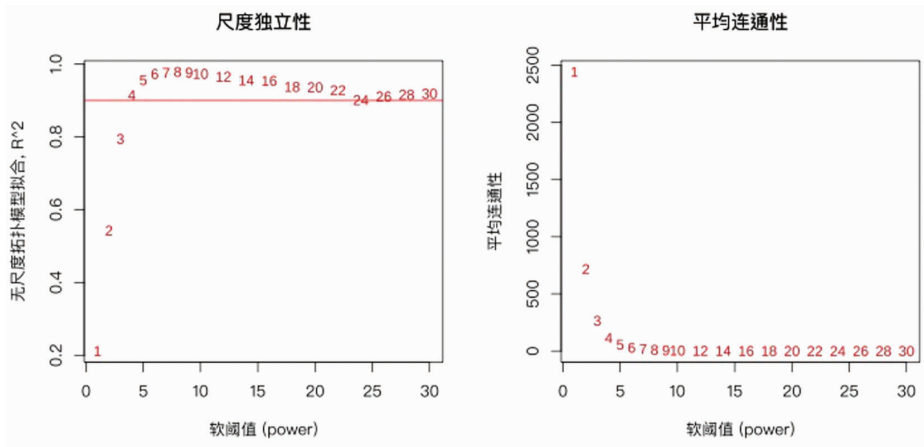


图 2　软阈值的筛选

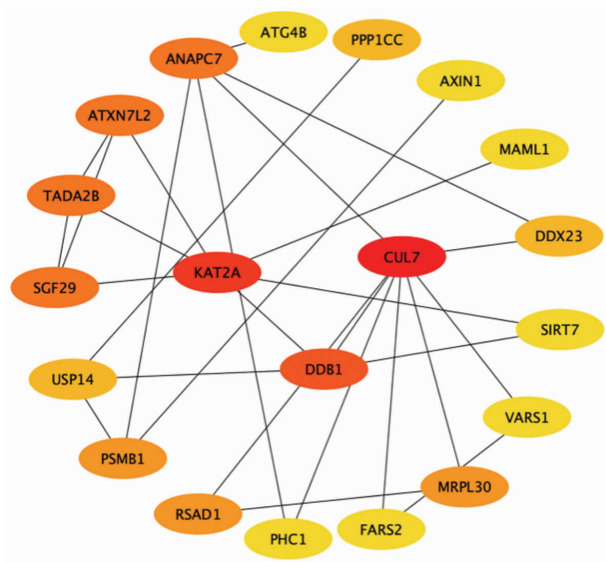


图 6　PPI 网络筛选关键基因

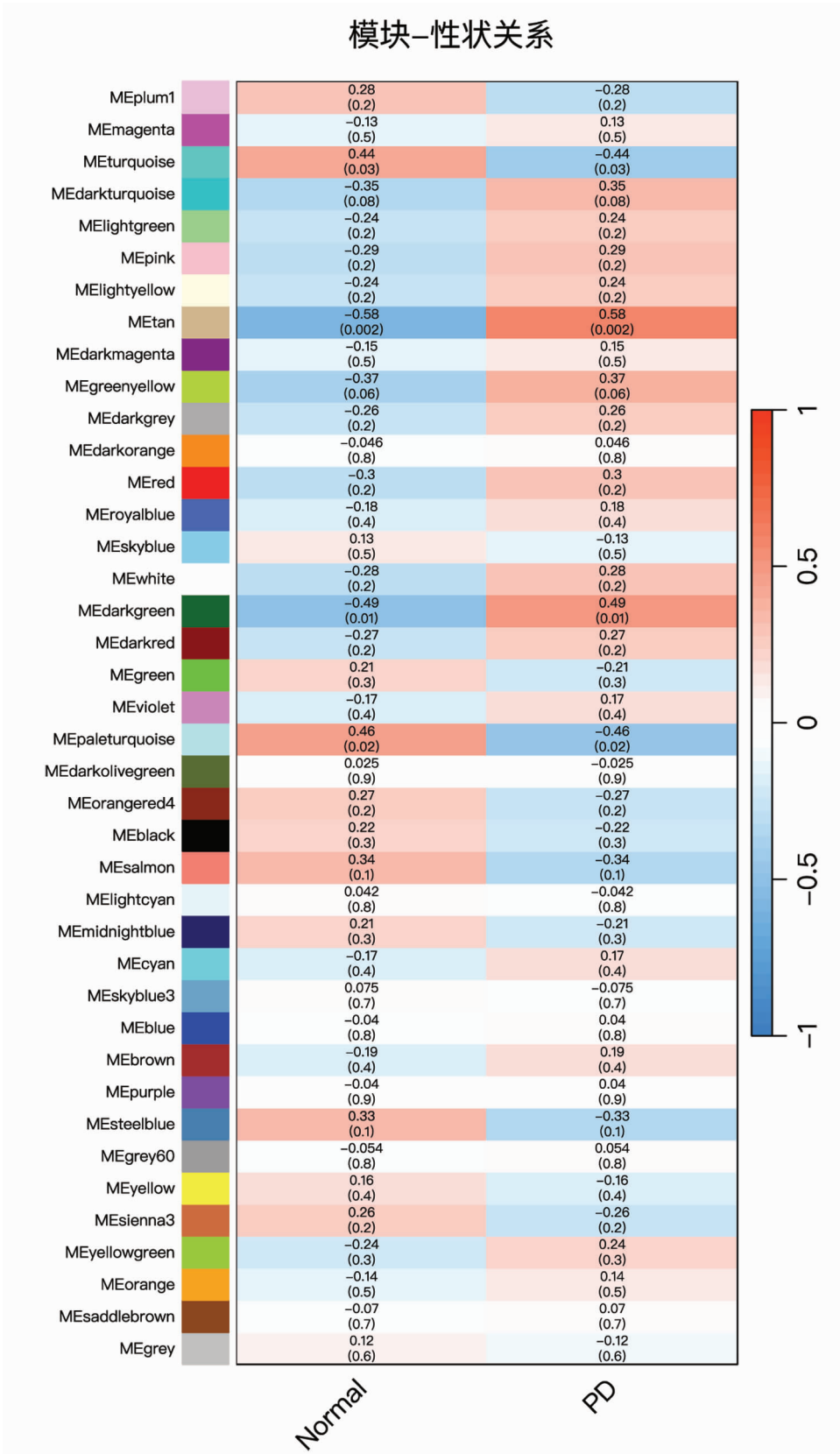


图 3 共表达矩阵相关模块的筛选

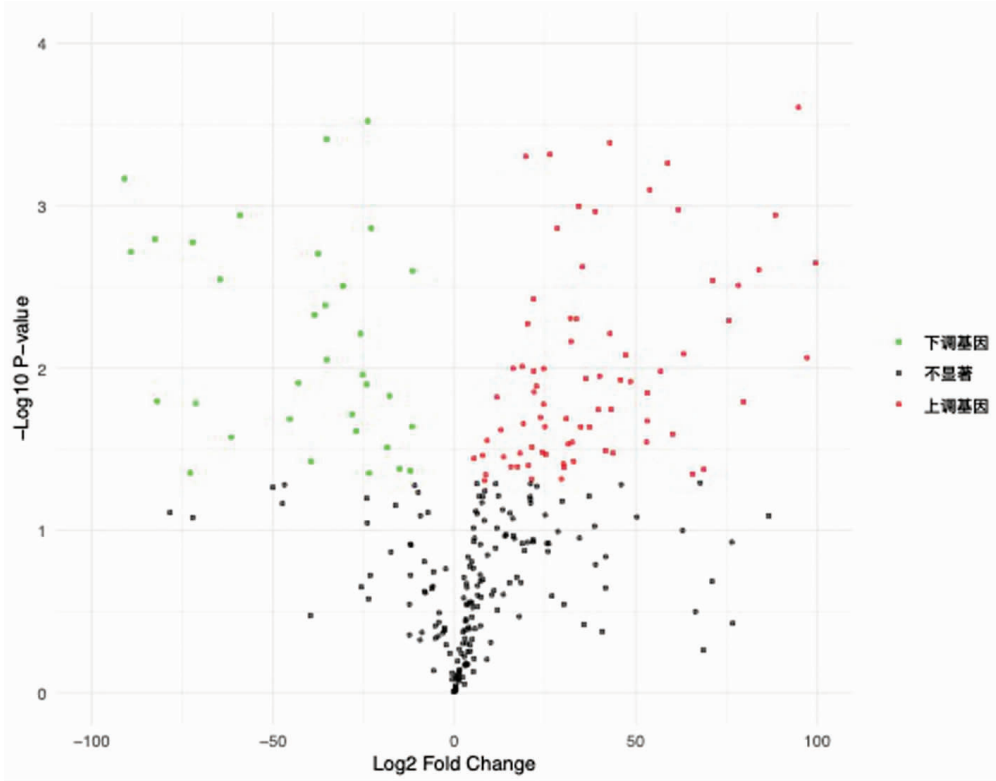


图 4 差异基因火山图

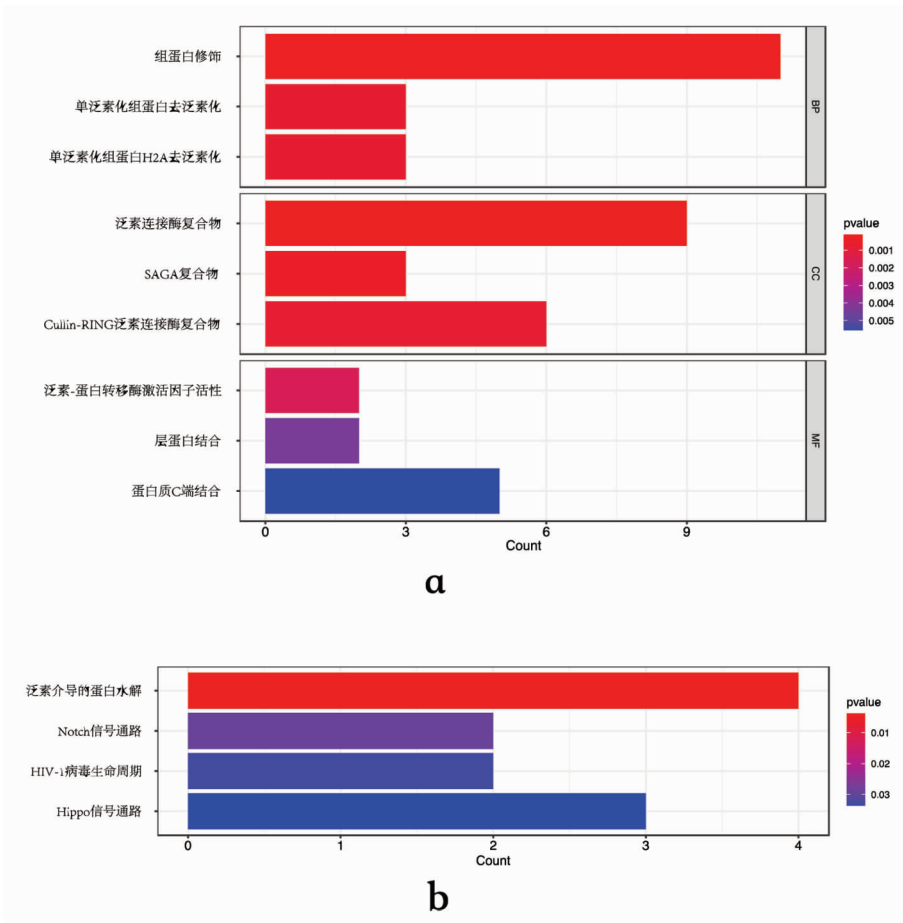


图 5 关键基因 GO 富集分析和 KEGG 通路分析