

• 论 著 •

结核病中关键代谢基因的挖掘与分析

魏 唯,金玉青,杨 磊*

(河北医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,河北 石家庄 050017)

[摘要] 目的 识别结核病患者中关键的代谢基因,并探讨这些基因的诊断价值。方法 使用 GEO 数据库下载数据集 GSE83456 和 GSE42834。通过差异分析、通路富集分析、机器学习算法等方法,对结核病中关键代谢基因进行了挖掘与分析。结果 在结核病患者和对照人群中发现了 1 170 个差异表达的基因,其主要富集在与免疫相关的通路。与代谢相关基因集取交集后,使用机器学习算法筛选出了 5 个关键的代谢基因 (PRDX6、MGLL、RENBP、WASF3、IDO1),通过神经网络模型展现了较高的预测准确性。结论 通过综合的生物信息学分析,鉴定了 5 个关键代谢基因,为结核病的早期诊断和治疗提供了新的思路。

[关键词] 结核;代谢基因;诊断 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.011

[中图分类号] R52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0808-10

The excavation and analysis of key metabolic genes in tuberculosis

WEI Wei, JIN Yu-qing, YANG Lei*

(Department of Epidemiology and Statistics, School of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

[Abstract] **Objective** To identify key metabolic genes in tuberculosis (TB) patients and to explore their diagnostic value. **Methods** Datasets GSE83456 and GSE42834 were downloaded from the GEO database. Differential expression analysis, pathway enrichment analysis, and machine learning algorithms were employed to identify and analyze key metabolic genes in TB. **Results** A total of 1 170 differentially expressed genes (DEGs) were identified between TB patients and healthy controls, primarily enriched in immune-related pathways. After intersecting with metabolic gene sets, five key metabolic genes (PRDX6, MGLL, RENBP, WASF3, and IDO1) were screened using machine learning algorithms. A neural network model demonstrated high predictive accuracy for these genes. **Conclusion** Through comprehensive bioinformatics analysis, five key metabolic genes are identified, providing new insights for the early diagnosis and treatment of TB.

[Key words] tuberculosis; metabolic genes; diagnosis

结核病是由结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 引起的慢性传染病,是全球重大公共卫生问题之一^[1]。MTB 感染可导致宿主细胞代谢重编程^[2],这种代谢变化与免疫应答的平衡密

切相关^[3-4]。研究^[5]表明,代谢基因多态性与结核病的易感性、进展及治疗反应相关;全基因组测序发现脂肪酸代谢基因突变影响 MTB 传播。此外,特定代谢物可能增强宿主对 MTB 的抵抗力,氨基酸代谢则可能通过调节 T 细胞功能参与免疫应答^[6]。然而,目前针对结核病代谢基因生物标志物的研究仍有限,本研究旨在筛选结核病关键代谢基因,为诊断和治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 结核病基因表达谱数据集

[收稿日期] 2025-01-20

[基金项目] 中央引导地方科技发展资金项目(自由探索类基础研究)(226Z7705G)

[作者简介] 魏唯(1989-),女,河北石家庄人,河北医科大学公共卫生学院医学硕士研究生,从事流行病与卫生统计学研究。

* 通信作者。E-mail: 1723986751@qq.com

GSE83456 和 GSE42834 下载于 GEO 数据库 [Home-GEO-NCBI(nih.gov)]。GSE83456 作为训练集,包含结核病患者 92 例和健康对照 61 例, GSE42834 作为验证集,包括结核病患者 40 例和健康对照 118 例。

1.2 基因来源 代谢基因来源于基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 中的 KEGG 数据集 [GSEA(gsea-msigdb.org)], 包含 1 851 个代谢基因。

1.3 差异分析 对于芯片数据的表达矩阵,首先用对基因名称重注释,对于多个探针对应同一个基因,则取平均值。随后使用“limma”包进行差异分析,识别出差异表达的 mRNA。使用“venn”包将差异 mRNA 与代谢基因取交集,得到差异代谢相关基因。使用“pheatmap”包对差异代谢相关基因绘制热图。

1.4 差异代谢相关基因功能注释和通路富集 基因本体论 (gene ontology, GO) 是一种用于描述基因功能的标准化分类系统。它是一个由 3 个独立但相互关联的分类组成的层次结构,包括分子功能 (molecular function, MF)、细胞组分 (cellular component, CC) 和生物过程 (biological process, BP)。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 是一个综合性的生物信息学数据库,提供了基因组、代谢通路、疾病和药物等方面的信息。使用“clusterProfiler”, “org.Hs.eg.db”软件包进行 GO 和 KEGG 途径富集分析,以了解差异代谢相关基因的潜在功能。使用“enrichplot”、“ggplot2”包对富集结果进行可视化,前 10 个结果显示出来。

1.5 构建差异代谢基因的蛋白质-蛋白质相互作用网络 蛋白质-蛋白质相互作用网络 (Protein-Protein Interaction Networks, PPI) 是通过使用 STRING 数据库 [STRING: functional protein association networks(string-db.org)] 来分析差异代谢基因之间如何相互作用的。随后,利用 Cytoscape 软件 3.8.0 构建并可视化了 PPI 网络。

1.6 机器学习算法 最小绝对值收敛和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 是一种通过在回归分析中引入 L1 正则化来实现变量选择和模型简化的统计算法,使用“glmnet”包进行分析。随机森林特征递归消除算法

(random forest-recursive feature elimination, RF-RFE) 是以随机森林作为底层函数进行特征的向后消除算法,当准确度达到最高时可以获得与疾病相关的最优子集,使用“caret”包进行分析。

1.7 神经网络模型 神经网络是一种模拟人脑神经系统的计算模型。它由一组相互连接的节点组成,这些节点可以接收输入信号、处理信息并产生输出信号。使用 R 语言中的“neuralnet”和“Neural Net Tools”实现。

1.8 受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线分析和表达分析 在 GSE83456 数据集中,对筛选的每个关键基因进行了 ROC 曲线分析,以验证其准确性。“pROC”软件包用于 ROC 曲线分析。曲线下面积 (area under curve, AUC) > 0.7 的 hub 基因被认为对疾病诊断有用^[7]。结核病患者和对照样本之间的 hub 基因表达水平显示在 R 包“ggplot2”生成的箱线图中。

1.9 列线图 列线图又称诺莫图,它是建立在回归分析的基础上,使用多个临床指标或者生物属性,然后采用带有分数高低的线段,从而达到设置的目的,基于多个变量的值预测一定的临床结局或者某类事件发生的概率。使用“rms”和“rmda”包进行分析。

1.10 使用 ciphersort 算法估算结核病患者中的免疫细胞浸润情况 CIBERSORT 是一种基于线性支持向量回归 (linear support vector regression, SVR) 原理的分析工具,专门用于从复杂的组织样本中估算不同细胞类型的组成。使用 R 语言中的“CiberSortR”包进行 CiberSort 分析。

1.11 统计学方法 应用 Rstudio4.2.2 版本统计软件分析数据。正态分布的计量资料比较采用 *t* 检验,相关性分析使用 Pearson 相关性分析;非正态分布的计量资料比较采用 Mann Whitney 秩和检验,相关性分析使用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 结核病患者中差异表达的 mRNAs 对 GSE83456 数据集进行差异分析,当 $|\log_2(FC)| > 0.5$, $P < 0.05$ 时,共识别出 1 170 个差异表达的 mRNAs (789 个上调 mRNAs, 381 个下调 mRNAs)。其表达情况通过火山图来可视化 (图 1)。

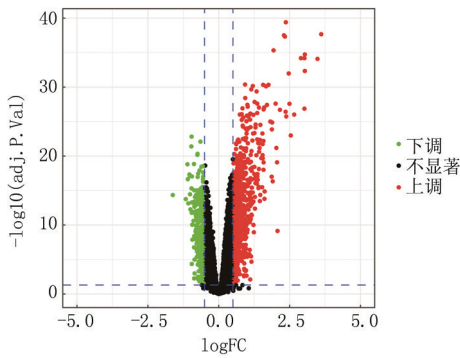


图1 结核病患者和健康样本中差异表达的 mRNAs 的火山图

Figure 1 The volcano plot of differentially expressed mRNAs between tuberculosis patients and healthy controls

2.2 结核病患者中差异表达的 mRNAs 的功能富集分析

为了进一步探索差异 mRNAs 所涉及的生物学功能,进行了 GO 和 KEGG 功能富集分析。KEGG 结果表明,这些基因主要富集在核苷酸结合寡聚结构域 (nucleotide oligomerization domain, NOD)样受体信号通路、金黄色葡萄球菌感染、抗原处理和呈递、细胞黏附分子、补体和凝血级联、C 型凝集素受体信号通路、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路、中性粒细胞外陷阱形成、坏死性凋亡及肿瘤坏死因子信号通路等免疫相关的通路(图 2A)。GO 注释结果表明,在分子功能方面,这些基因主要富集在先天免疫反应的调节、细胞因子介导的信号传导通路、免疫效应过程的调节及抗原处理和呈递等相关免疫通路。在细胞组分方面,这些基因主要富集在炎症小体复合体、还原型辅酶 II 氧化酶复合体、吞噬性囊泡和吞噬性囊泡膜、主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 蛋白复合体等相关免疫通路。在生物过程方面,这些基因主要富集在肽抗原结合、免疫受体活性、MHC 蛋白复合物结合、MHC II 类蛋白复合物结合及模式识别受体等相关免疫通路(图 2B)。

2.3 结核患者中差异表达的代谢 mRNAs 的鉴定及 PPI 网络 从 GSEA 数据库获得代谢相关基因 1 851 个,通过与之前获得的差异 mRNAs 取交集,一共提取出了 86 个差异表达的代谢 mRNAs(69 个上调 mRNAs,17 个下调 mRNAs)(图 3A,B)。为了进一步研究这 86 个差异表达代谢基因的蛋白质相互作用关系,构建了一个蛋白质相互作用网络。将所有的差异代谢基因提交到了 STING 数据库中。通过 Cytoscape 软件对获得的结果进行可视化,展示了这些基因之间的网络相互作用。在移除

了没有相互作用的差异代谢基因后,网络包括了 73 个节点和 149 条边,每条线段代表蛋白质之间存在的一种相互作用(图 3C)。

2.4 机器学习筛选结核病中关键的代谢基因 利用机器学习特征筛选的经典算法对差异代谢基因进行深层次地挖掘。通过 LASSO 算法,鉴定出了 7 个特征基因作为候选的关键因子(图 4A,B)。RF 分析依据基因重要性排序,取重要性评分 >1 的基因作为关键的候选基因(图 4C)。最后,通过将这两种算法获得的候选基因进行交集(图 4D),获得了 5 个至关重要的基因,分别为 PRDX6、MGLL、RENBP、WASF3 和 IDO1。

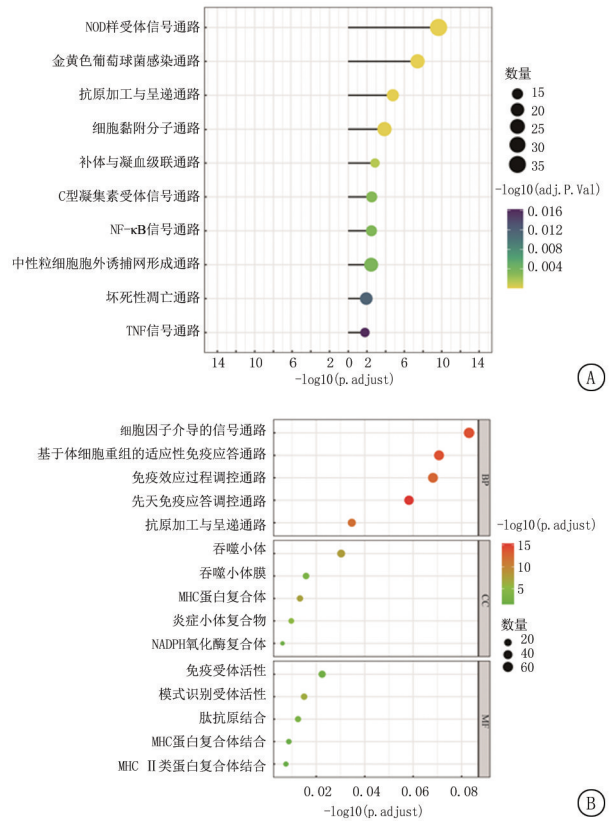
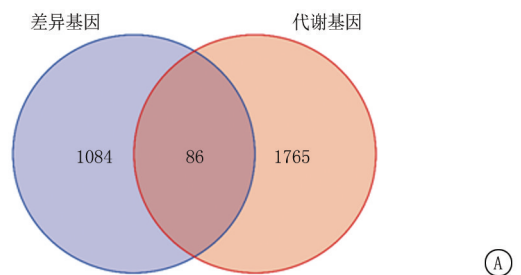


图2 结核病患者中差异表达的 mRNAs 的功能富集分析 A.在结核病患者和对照人群之间差异表达基因的 KEGG 通路富集分析结果;B.GO 通路富集分析的结果

Figure 2 Functional enrichment analysis of differentially expressed mRNAs in tuberculosis patients



(A)

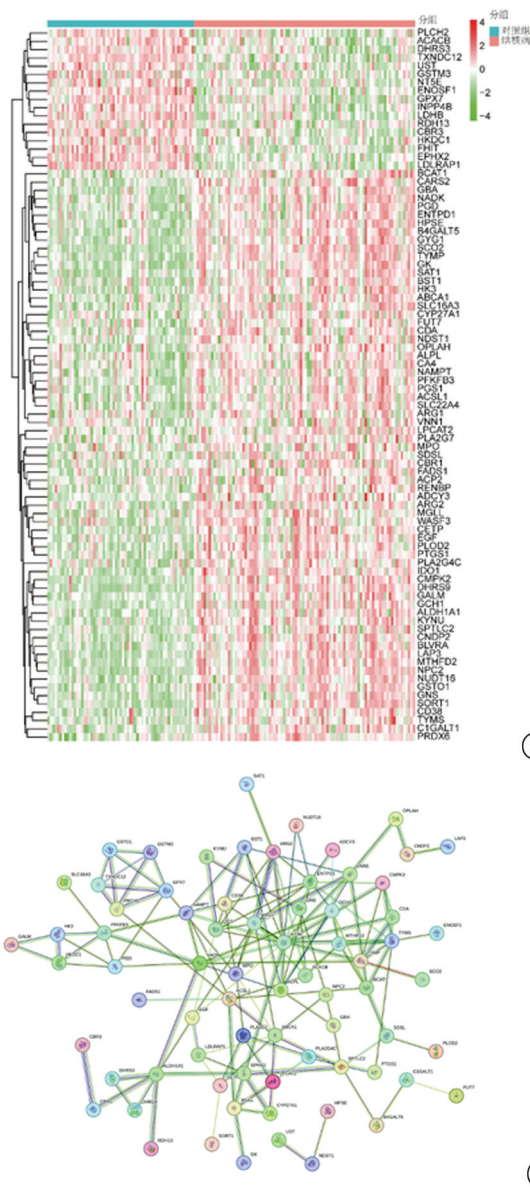
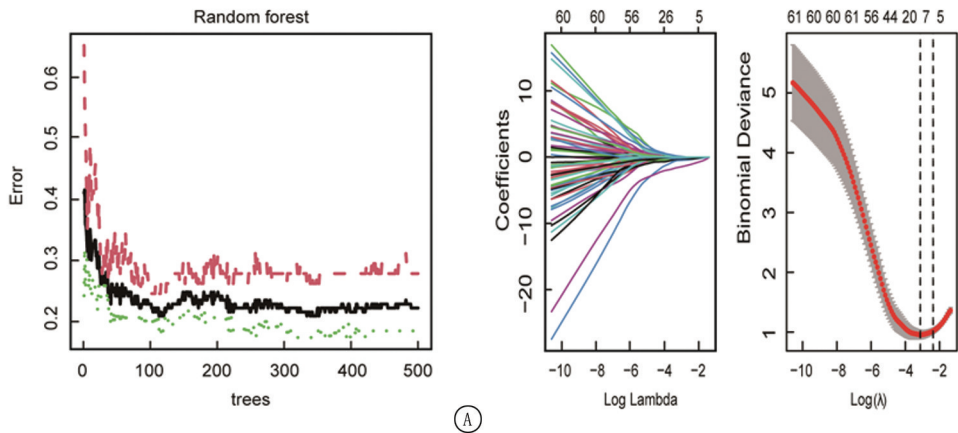


图3 结核病中差异代谢 mRNAs 的鉴定
A. 差异 mRNAs 与代谢基因的韦恩图; B. 差异代谢 mRNAs 的热图; C. 差异代谢 mRNAs 的 PPI 网络

Figure 3 Identification of differentially metabolised mRNAs in tuberculosis



(A)

(B)

2.5 特征基因诊断及构建列线图 利用火山图和箱线图对筛选出的 5 个特征基因进行展示(图 5A, B), 结果发现, 这 5 个基因均是在结核病中表达量高于对照组的基因($P < 0.001$), 即危险基因。利用这 5 个代谢基因构建神经网络, 结果表明, 这 5 个代谢基因预测对照组人群准确率为 93.4%, 预测结核病患者的准确率是 85.9%, 能够较好地区分对照人群和结核病人群(图 5C)。为了进一步评估上述机器学习方法筛选的 5 个特征代谢基因的诊断价值, 构建了 ROC 曲线, 并计算 AUC, 结果表明, 每个特征代谢基因的 AUC 范围为 0.718~0.866, 模型的 AUC 值为 0.943(95%CI: 0.902~0.976)(图 5D), 表明这些特征代谢基因具有良好的诊断性能。最后, 根据特征代谢基因的综合打分, 预测患者的发病风险(图 5E)。

2.6 结核病的免疫细胞浸润状况及其与特征代谢基因的相关性 为了了解结核病的免疫状况, 采用 CIBERSORT 算法分析了结核病患者与对照人群之间的免疫细胞的表达情况。每个样本中 22 种免疫细胞亚型的比例(图 6), 在对照人群中, B 细胞占据了相对较高的百分比。在结核病患者中, T 细胞的比例有所上升, 特别是 CD8 T 细胞和 CD4 记忆激活 T 细胞的百分比增加。同时, 调节性 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、树突状细胞在结核病人组中的百分比有所增加。结核病人组和对照组之间有 8 种免疫细胞类型显著不同, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中, 有 6 个免疫细胞在结核病人组中高表达, 分别为 $\gamma\delta$ T 细胞、单核细胞、M1 型巨噬细胞、M2 型巨噬细胞、激活的树突状细胞和中性粒细胞。有 2 个免疫细胞在对照组中高表达, 分别为 CD8 T 细胞和滤泡辅助 T 细胞(图 7)。

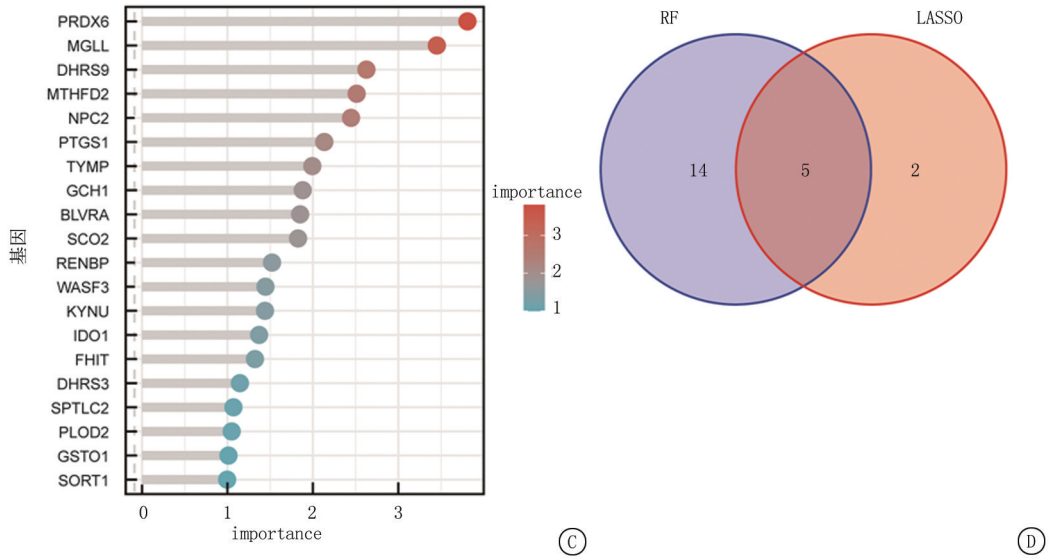
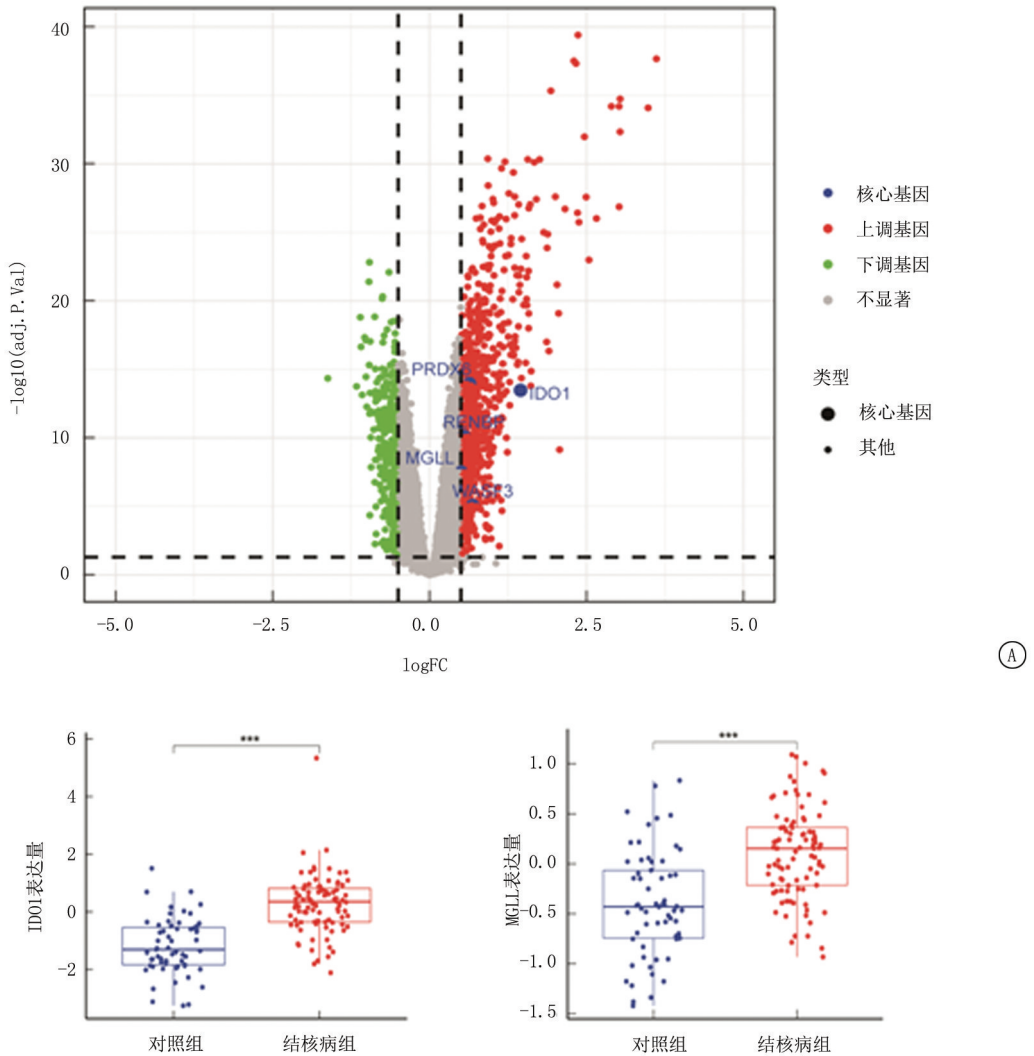
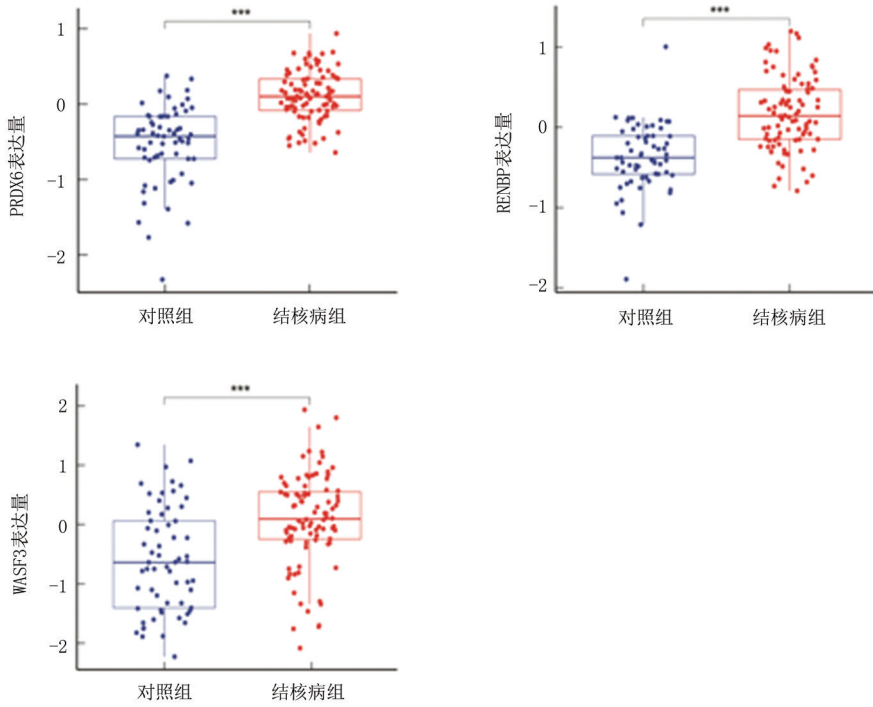


图4 结核病中关键代谢基因的筛选

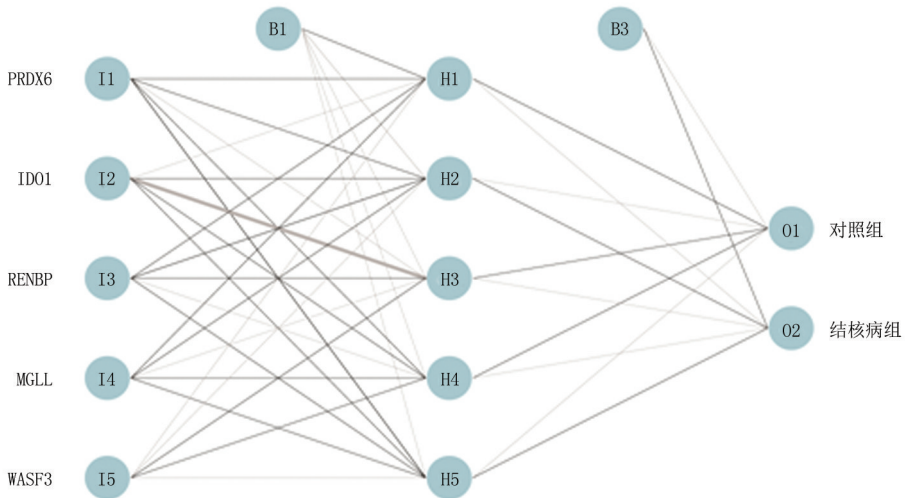
A.随机森林模型误差随树数量的变化趋势;B.变量系数随正则化参数λ的变化路径;C.LASSO模型中选择λ最小时,有7个变量被保留下来;D.得到了5个共有的关键代谢相关基因

Figure 4 Screening of key metabolic genes in tuberculosis

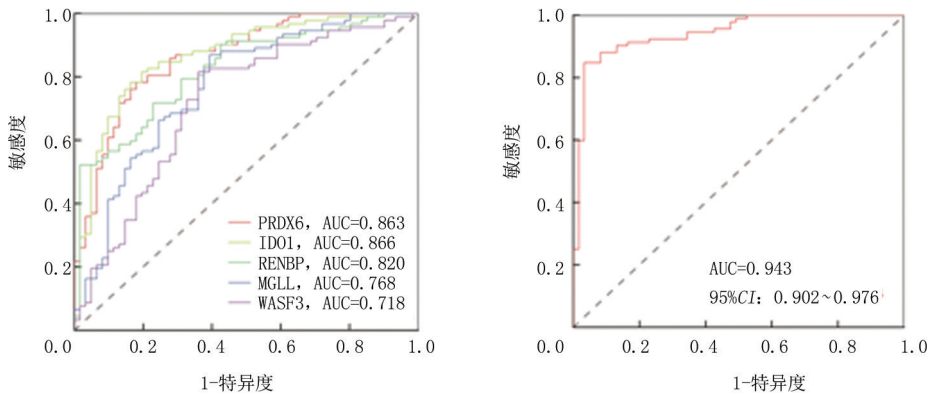




(B)



(C)



(D)

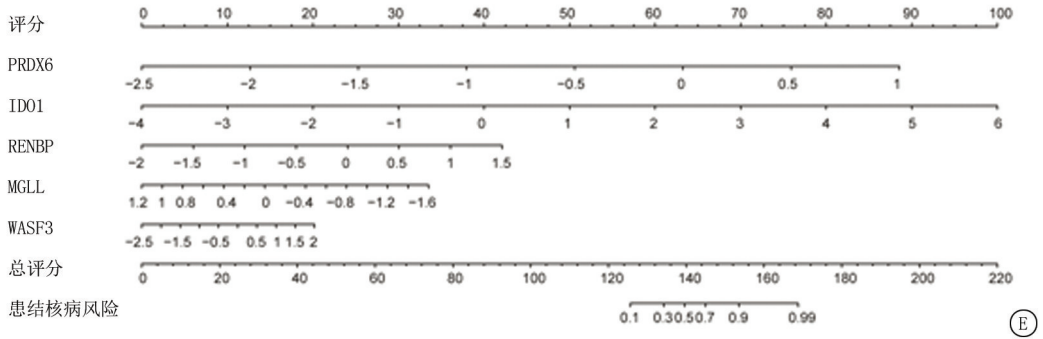


图5 特征基因在预测结核病中的表达分析和诊断效果

A.特征基因差异分析的火山图;B箱线图显示了 GSE83456 数据集中特征基因在结核病患者和正常对照组中的 mRNA 表达; C.神经网络模型显示了 5 个特征基因区分结核病患者和正常人群的敏感度和特异度;D.特征基因诊断性能的 ROC 曲线;E.预测结核病患者发病风险的列线图

Figure 5 Expression analysis and diagnostic effect of feature genes in predicting tuberculosis

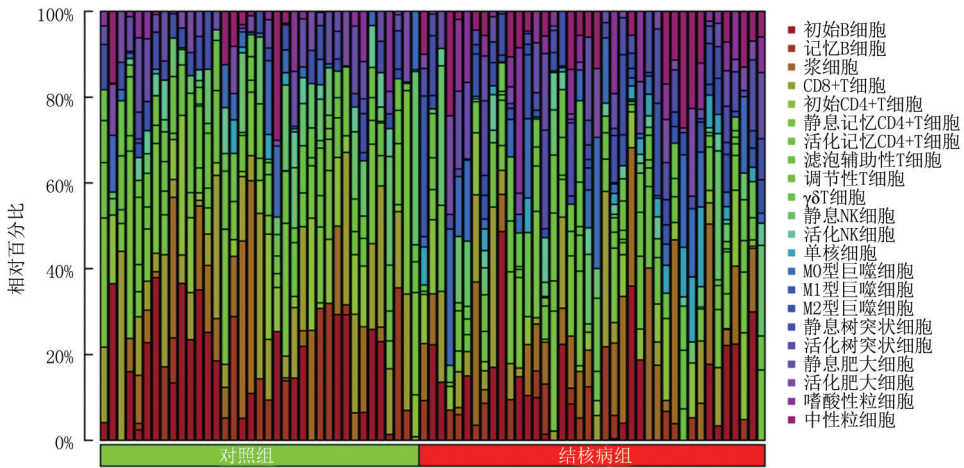


图6 每个样本中 22 种免疫细胞亚型的比例情况

Figure 6 Proportion of the 22 immune cell subtypes in each sample

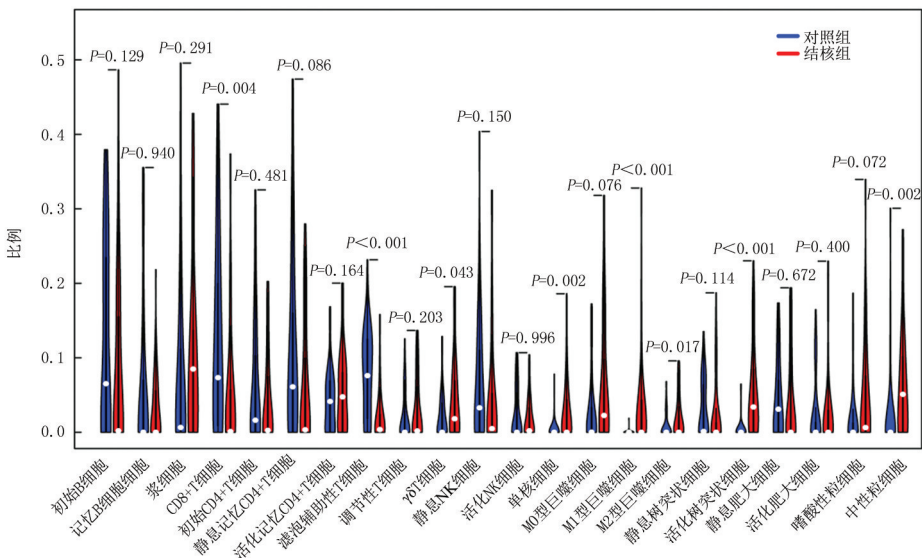


图7 结核组和对照组之间免疫细胞类型的差异小提琴图

Figure 7 Violin plot of the differences in immune cell types between the tuberculosis and control groups

2.7 外部数据集验证 为了验证 5 个特征基因是否在其他结核数据集中差异表达,选择了 GSE42834 数据集进行外部验证。在结核组中,5 个

枢纽基因表达均上调,与训练集的结果一致(图 8) WASF3 2 组间差异 $P=0.016$,其余 $P<0.001$ 。

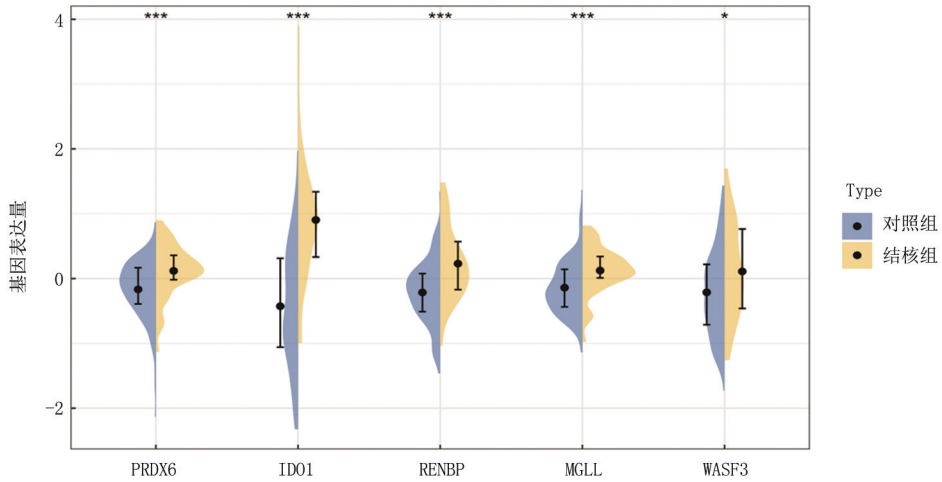


图 8 验证集中特征基因的表达分析

Figure 8 Expression analysis of feature genes in the validation set

3 讨 论

本研究首先识别出 1 170 个差异表达的 mRNAs,这些差异表达的 mRNAs 可能参与了结核病的发病机制,通过 GO 和 KEGG 功能富集分析,发现这些差异表达的 mRNAs 主要富集在与免疫相关的通路中。这与结核病作为一种主要通过免疫系统介导的感染性疾病的特点相符合。特别是 NOD 样受体信号通路和 NF- κ B 信号通路的富集,表明了固有免疫系统在结核病发生中的中心作用。这些通路的激活可能导致炎症细胞因子的释放,从而促进免疫细胞的招募和活化。其次,通过与代谢相关基因集的交集分析,鉴定了 86 个差异表达的代谢 mRNAs,并构建了它们的蛋白质相互作用网络。网络分析揭示了这些基因之间的潜在协同作用。利用机器学习算法,筛选出了 5 个关键的代谢基因 (PRDX6、MGLL、RENBP、WASF3、IDO1),这些基因在结核病中的表达量显著高于对照组。构建的基于这 5 个代谢基因的神经网络模型展现了较高的预测准确性,ROC 曲线和 AUC 值的结果进一步证实了这些基因的诊断潜力。此外,通过列线图,能够预测患者的发病风险,这可能对结核病的早期诊断和治疗具有重要意义。CIBERSORT 算法的应用揭示了结核病患者与对照人群之间免疫细胞亚型比例的差异,特别是 T 细胞亚群的变化,这可能反映了结核病中免疫应答的激活状态。最后,在 GSE42834 数据集中的验证结果进一步支持了所鉴定的特征基

因在结核病中的表达差异,增强了这些基因作为潜在生物标志物的可靠性。

吲哚胺-2, 3-双加氧酶 1 (indoleamine 2, 3-dioxygenase 1, IDO1) 是一种在细胞质中发现的酶,是一种含血红素的双加氧酶类,被认为是一种经典的免疫检查点,有助于肿瘤免疫逃逸^[8]。IDO1 在色氨酸代谢中起着关键作用,它催化色氨酸转化为犬尿氨酸,是该代谢途径中的限速酶^[9-10]。IDO1 作为一个重要的肿瘤免疫治疗靶点,已有多种小分子抑制剂被开发出来^[11]。本研究发现 IDO1 在结核病患者中也是高表达,暂未有文章报道过 IDO1 抑制剂在结核病中的应用,猜测 IDO1 可能作为治疗结核病的生物标志物。单酰基甘油酯酶 (monoacylglycerol lipase, MGLL) 是一种在调节脂质代谢中起着重要作用的代谢酶。研究^[12-14]表明, MGLL 的表达降低与肿瘤患者的生存率呈正相关。除了肿瘤, MGLL 的功能失调也与其他代谢性疾病相关。例如, MGLL 的活性影响能量平衡和肥胖^[15]。MGLL 作为潜在的治疗靶点,受到越来越多的关注。近年来,针对 MGLL 的小分子抑制剂或激活剂的开发取得了一定进展。这些药物在临床前和临床研究中显示出良好的应用前景,特别是在抗肥胖和抗肿瘤治疗中。例如, JZL184 作为一种不可逆的 MGLL 抑制剂,在动物模型中显示出抗肥胖潜力,但需解决 CB1 过度激活的不良反^[16]。肾素结合蛋白 (renin binding protein, RENBP) 基因编码一种蛋白,该蛋白通过与肾素形成二聚体来抑制肾素

的活性,这种复合物被称为高分子量肾素。它主要在肾脏表达,并且与肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的调控密切相关,通过负反馈调节维持 RAS 系统稳态:如在低血容量时,RENBP 表达降低以释放活性肾素^[17]。RENBP 表达异常还与糖尿病肾病进展相关,可能促进肾素介导的纤维化通路^[18-19]。目前靶向 RENBP 的药物开发面临二聚体稳定性高的挑战,但基因编辑技术或为干预提供新思路。Wiskott-Aldrich 综合征蛋白家族成员 3 (Wiskott-Aldrich syndrome protein family member 3, WASF3),是一种在细胞骨架重组和细胞运动中起重要作用的蛋白。研究^[20]表明,WASF3 的异常表达可能通过调节肌动蛋白细胞骨架重组,促进恶性肿瘤的发生和发展。此外,WASF3 的功能丧失可以显著抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、克隆形成和迁移能力^[21-22]。鉴于 WASF3 在癌症发展中的重要性,针对 WASF3 的治疗策略正在被积极探索。一些研究已经鉴定出能够抑制 WASF3 激活促进的细胞侵袭和转移的小分子化合物^[23]。这些化合物可能通过干扰 WASF3 的功能,减少癌细胞的侵袭和转移,为癌症治疗提供了新的策略。过氧化还原蛋白 6 (peroxiredoxin 6, PRDX6)是一种多功能抗氧化酶,兼具过氧化物酶和磷脂酶 A₂ 活性,依赖谷胱甘肽清除活性氧并参与脂质代谢^[24]。在肿瘤中,PRDX6 通过抑制氧化应激和激活表皮生长因子受体/细胞外调节蛋白激酶通路促进癌细胞增殖,但其在某些背景下可能通过 p53 调控发挥抑癌作用^[25]。PRDX6 在炎症疾病中具有促炎和抗炎的双重作用^[26]。

综合现有研究,这些关键代谢基因在肿瘤生物学中的研究较为广泛,而在结核病领域的研究则相对匮乏。因此,它们具有作为结核病潜在生物标志物的巨大潜力,有望为结核病的预防和治疗提供新的理论支持和分子靶点。

尽管本研究提供了关于结核病分子机制的一些研究,但仍存在一些局限性。临床研究对于确认这些发现的临床应用价值至关重要,由于结核病患者具有传染性,其临床生物标志物标本不易获得,故本研究并没有进行临床验证。未来的研究可以在人群中验证这几个关键基因的表达情况,进一步探索这些关键代谢基因在结核病发病机制中的具体作用。综上所述,通过综合的生物信息学分析,揭示了结核病患者中显著差异表达的 mRNAs,通过机器学习筛选了 5 个关键代谢基因 (PRDX6、MGLL、

RENBP、WASF3、IDO1),且显示出较高的诊断准确性和预测能力。此外,免疫细胞浸润分析则揭示了结核病患者免疫微环境的变化。

[参考文献]

- [1] Huang F, Bello ST. Spatiotemporal analysis of regional and age differences in tuberculosis prevalence in mainland China [J]. *Trop Med Int Health*, 2024, 29(9):833-841.
- [2] 李朝威,徐军发,郑碧英.结核分枝杆菌感染中缺氧诱导因子-1 α 对巨噬细胞能量代谢的调控作用研究进展[J].*中国临床新医学*, 2024, 17(5):581-584.
- [3] Nasiri MJ, Venketaraman V. Advances in host-pathogen interactions in tuberculosis: Emerging strategies for therapeutic intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4):1621.
- [4] Slater KB, Moraes L, Xu Y, et al. Metabolic flux reprogramming in mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1289987.
- [5] Li YM, Kong XL, Li YF, et al. Association between fatty acid metabolism gene mutations and mycobacterium tuberculosis transmission revealed by whole genome sequencing[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1):379.
- [6] Sun YM, Liao YL, Xiong NT, et al. Amino acid profiling as a screening and prognostic biomarker in active tuberculosis patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 548:117523.
- [7] Xin GH, Niu JY, Tian QH, et al. Identification of potential immune-related hub genes in Parkinson's disease based on machine learning and development and validation of a diagnostic classification model[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12):e0294984.
- [8] Zhu ZY, Yang ZL, Zhu CD, et al. Development of a DNA aptamer targeting IDO1 with anti-tumor effects[J]. *Science*, 2023, 26(8):107367.
- [9] Sheng YW, Qiao C, Zhang ZH, et al. Calcium channel blocker lacidipine promotes antitumor immunity by reprogramming tryptophan metabolism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 12(3):e2409310.
- [10] Xue C, Li GL, Zheng QX, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8):1304-1326.
- [11] Jiang KH, Wang Q, Chen XL, et al. Nanodelivery optimization of ido1 inhibitors in tumor immunotherapy: Challenges and strategies[J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19:8847-8882.
- [12] Huang XY, Liu BW, Shen SJ. Lipid metabolism in breast cancer: From basic research to clinical application[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(4):650.
- [13] Liu GQ, Yang Y, Kang XJ, et al. A pan-cancer analysis of lipid metabolic alterations in primary and metastatic cancers [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):13810.
- [14] Tan Y, Pan J, Deng ZJ, et al. Monoacylglycerol lipase regulates macrophage polarization and cancer progression in uveal melanoma and pan-cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1161960.

- [15] Zhang JM, Li YX, Yang L, et al. New advances in drug development for metabolic dysfunction-associated diseases and alcohol-associated liver disease[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1):90.
- [16] 汪君来,刘森.单酰基甘油脂肪酶的共价小分子抑制剂的研究进展[J].*生物工程学报*, 2023, 39(11):4397-4412.
- [17] Kong WW, Liao YX, Zhao L, et al. Kidney renin release under hypoxia and its potential link with nitric oxide: A narrative review[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11):2984.
- [18] Joumaa JP, Raffoul A, Sarkis C, et al. Mechanisms, biomarkers, and treatment approaches for diabetic kidney disease; Current insights and future perspectives[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(3):727.
- [19] Lay AC, Tran VDT, Nair V, et al. Profiling of insulin-resistant kidney models and human biopsies reveals common and cell-type-specific mechanisms underpinning diabetic kidney disease[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):10018.
- [20] Mokhtari M, Khoshbakht S, Akbari ME, et al. WASF3 overexpression affects the expression of circular RNA hsa-circ-0100153, which promotes breast cancer progression by sponging hsa-miR-31, hsa-miR-767-3p, and hsa-miR-935[J]. *Heliyon*, 2023, 9(12):e22874.
- [21] Limaye AJ, Whittaker MK, Bendzunas GN, et al. Targeting the WASF3 complex to suppress metastasis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182:106302.
- [22] 余治国,李延光.WASF3 反义寡核苷酸对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移的影响及其机制[J].*蚌埠医学院学报*, 2022, 47(6):711-715.
- [23] Silva J, Omar N, Sittaramane V, et al. Identification of small molecules that suppress cell invasion and metastasis promoted by WASF3 activation[J]. *Heliyon*, 2023, 9(10):e20662.
- [24] Gao DD, Lv Y, Hong F, et al. Peroxiredoxin 6 maintains mitochondrial homeostasis and promotes tumor progression through ROS/JNK/p38 MAPK signaling pathway in multiple myeloma[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):70.
- [25] Wang HL, Guo M, Wei HD, et al. Targeting p53 pathways: Mechanisms, structures, and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):92.
- [26] Chhunchha B, Kumar R, Kubo E, et al. Prdx6 regulates Nlrp3 inflammasome activation-driven inflammatory response in lens epithelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22):16276.

(本文编辑:赵丽洁)