

# 阿尔茨海默病神经系统相关共病“异病同证”基因组生物信息学分析

杨雅丽<sup>1</sup>, 闵冬雨<sup>1,2</sup>, 刘勇明<sup>2</sup>, 梁元钰<sup>1</sup>, 程美佳<sup>2</sup>, 鞠业涛<sup>2</sup>,  
袁常斌<sup>1</sup>, 何晓明<sup>1</sup>, 张力<sup>1</sup>, 于畅洋<sup>1</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

**摘要:**目的 通过基因组生物信息学分析探讨阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)神经系统相关共病(癫痫、睡眠剥夺、抑郁症)异病同证生物学基础。方法 下载GSE63060、GSE63061、GSE140829、GSE143272、GSE98565和GSE98793数据集作为研究对象,运用韦恩工具筛选各疾病组与正常对照组之间的差异基因,运用Cytoscape软件拓扑分析筛选核心基因,运用OmicShare平台对核心基因进行基因本体论(gene ontology, GO)/京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。结果 共筛选出33个核心基因,GO富集分析显示核心基因在生物过程主要富集于细胞进程、代谢进程、生物调控、生物进程调控、刺激反应、信号传递、发育进程、多细胞生物进程、免疫系统进程、多生物进程、生殖进程、病毒进程,在细胞成分主要富集于细胞解剖实体、含蛋白复合物,在分子功能主要富集于结合途径、结构分子途径、催化活性、翻译调节活性、转录调节活性、ATP依赖性活性、分子功能调节因子、分子适配器活性、分子载体活性、分子换能器活性;KEGG富集分析显示核心基因主要富集于核糖体、高级糖基化终末产物-受体信号通路、辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)细胞分化、介导细胞与细胞之间信号通路、缺氧诱导因子信号通路、程序性死亡配体1表达以及程序性死亡受体1检查点信号通路。结论 运用基因组生物信息学分析探讨AD神经系统相关共病核心基因以及信号通路,能够在一定程度上揭示AD神经系统相关共病“异病同证”作用机制,对于阐述中医现代化研究以及个体化诊疗科学内涵具有重要意义。

**关键词:**阿尔茨海默病;神经系统相关共病;异病同证;基因组学;生物信息学

中图分类号: R277.7, R749.16 文献标志码: A 文章编号: 1673-9191(2025)01-0018-08

## Bioinformatics Analysis of the Genome of Alzheimer's Disease Neurologic-related Co-morbidities "Different Disease with Same Symptom"

YANG Yali<sup>1</sup>, MIN Dongyu<sup>1,2</sup>, LIU Yongming<sup>2</sup>, LIANG Yuanyu<sup>1</sup>, CHENG Meijia<sup>2</sup>, JU Yetao<sup>2</sup>,  
YUAN Changbin<sup>1</sup>, HE Xiaoming<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, YU Changyang<sup>1</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

**Abstract: Objective** To explore the biological basis of different disease with same symptom of neurologically related co-morbidities (epilepsy, sleep deprivation, depression) in Alzheimer's disease (AD) by genomic bioinformatics analysis. **Methods** The GSE63060, GSE63061, GSE140829, GSE143272, GSE98565 and GSE98793 datasets were downloaded as the study subjects, and the Wayne tool was used to screen the differentiated genes between each disease group and the normal control group, and Cytoscape software was used to screen the core genes by topology analysis, and the core genes were enriched by gene ontology (GO)/kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) using the OmicShare platform. **Results** A total of 33 core genes were screened, and the GO enrichment analysis showed that the core genes were mainly enriched in cellular processes, metabolic processes, bioregulation, bioprocess regulation, stimulus response, signaling, developmental processes, multicellular biological processes, immune system processes, multitubiotic processes, reproductive processes, and viral processes, and in cellular constituents, mainly enriched in cellular anatomical entities, protein-containing complexes, and in molecular functions are mainly enriched in binding pathways, structural molecular pathways, catalytic activity,

**基金项目:**国家自然科学基金(82174114);沈阳市科学技术计划公共卫生研发专项(医工结合协同创新研究项目)(22-321-32-14);辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室开放基金项目(zyzx2006)

**作者简介:**杨雅丽(1999-),女,山西晋城人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病。

**通讯作者:**闵冬雨(1979-),男(锡伯族),辽宁沈阳人,主任药师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病。

E-mail: mindongyu@163.com。

**引用格式:**杨雅丽,闵冬雨,刘勇明,等.阿尔茨海默病神经系统相关共病“异病同证”基因组生物信息学分析[J].中西医结合慢性病杂志, 2025, 2(1): 18-25.

translational regulatory activity, transcriptional regulatory activity, ATP-dependent activity, molecular function regulators, molecular adapter activity, molecular carrier activity, and molecular transducer activity; KEGG enrichment analysis shows that the core genes are mainly enriched in the ribosomes, the AGE-RAGE signaling pathway, T helper cell 17 (TH17) cellular differentiation, the JAK-STAT signaling pathway, the HIF1 signaling pathway, and the HIF1 signaling pathway, and the JAK-STAT signaling pathway. **Conclusion** The use of genome bioinformatics analysis to explore the core genes and signaling pathways of AD neurological disorders can, to a certain extent, reveal the mechanism of AD neurologic-related co-morbidities different disease with same symptome. It is of great significance for the modernization of Chinese medicine and for the elaboration of the scientific meaning of individualized diagnosis and treatment.

**Keywords:** Alzheimer's disease; neurologic-related co-morbidities; different disease with same symptome; genomics; bioinformatics

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的主要类型,是一种隐匿起病、进行性发展、致残乃至致死的神经退行性疾病,以认知受损、生活能力下降为主要表现, $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -protein, A $\beta$ )沉积(老年斑)和Tau蛋白过度磷酸化(神经原纤维缠结)为其典型病理特征<sup>[1]</sup>。AD患者往往存在多种合并症,常见的神经系统相关共病包括癫痫(epilepsy, EP)、睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)、抑郁症(depression disorder, DD),从而导致病死率增加、生活质量下降等严重不良结局并且影响预后<sup>[2-4]</sup>。尽管多项研究表明AD与神经系统相关共病之间具有明确相关性,但目前发病机制尚未达成统一共识<sup>[5-7]</sup>。基因组生物信息学是随大规模基因组测序兴起的一门交叉学科,其中高通量测序作为一种前沿的分子生物学技术,研究基因功能以及基因-疾病相互关系成为当下研究重点。

中医学认为疾病在某一特定阶段时,其病因、病位及病势具有一定的特点,揭示其病理本质的概念即为证候。近年来学术界尚缺乏对于中医证候微观层面的认识,为证候演变机制和证候诊断标准带来了极大挑战<sup>[8]</sup>。组学技术是建立在分子生物学基

础之上,结合大规模的信息提取技术与多元变量处理技术,组学技术以人体为研究对象时,基于微观整体的思想,揭示了疾病内部的物质基础以及相互作用的运行规律,与中医的整体观有相似之处<sup>[9]</sup>。异病同证,是指病名诊断虽然不同,但因患者素体相同、邪正斗争的机理相同,而于疾病发展过程中,表现出病位、病性相同的证候。目前关于异病同证分子生物学基础研究越来越多,针对基因组学表达变化揭示异病同治现代医学理论基础具有一定的科学性和可行性<sup>[10]</sup>。因此,本研究从基因组生物信息学分析角度探讨AD神经系统相关共病的差异基因以及信号通路,揭示AD神经系统相关共病异病同证的生物基础和作用原理,进一步阐明中医现代化研究以及个体化诊疗的科学内涵。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据获取

使用美国国立生物技术信息中心GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>),以“Alzheimer's Disease”“Epilepsy”“Sleep deprivation”“Depression Disorder”作为检索词,搜索血液微阵列数据集,数据集详细信息见表1。

表1 筛选数据集详细信息

| 数据集                       | 疾病类型 | 组织类型  | 研究实验类型                        | 测序平台     | 样本数量/例 |     |
|---------------------------|------|-------|-------------------------------|----------|--------|-----|
|                           |      |       |                               |          | 病例组    | 对照组 |
| GSE63060 <sup>[11]</sup>  | AD   | Blood | Expression profiling by array | GPL6947  | 145    | 104 |
| GSE63061 <sup>[12]</sup>  | AD   | Blood | Expression profiling by array | GPL10558 | 139    | 134 |
| GSE140829 <sup>[13]</sup> | AD   | Blood | Expression profiling by array | GPL15988 | 204    | 249 |
| GSE143272 <sup>[14]</sup> | EP   | Blood | Expression profiling by array | GPL10558 | 91     | 51  |
| GSE98565 <sup>[15]</sup>  | SD   | Blood | Expression profiling by array | GPL6244  | 122    | 71  |
| GSE98793 <sup>[16]</sup>  | DD   | Blood | Expression profiling by array | GPL570   | 64     | 64  |

### 1.2 差异基因鉴定

利用R语言(version 4.3.1)limma包分别比较AD、EP、SD、DD和控制(control)组之间的差异基因,筛选标准设置: $P < 0.05$ ,  $\log_2FC > 0.1$ <sup>[17]</sup>。利用R语言(version 4.3.1)heatmap包对筛选差异基因进行火山图和热图绘制。将数据集GSE63060、GSE63061、GSE140829所得的AD差异基因取交集,共得AD差异表达基因1933个。运用微生信云平台([http://](http://www.bioinformatics.com.cn/)

[www.bioinformatics.com.cn/](http://www.bioinformatics.com.cn/))获取AD和EP、AD和SD、AD和DD共表达差异基因并绘制韦恩图。

### 1.3 核心基因鉴定

将上述差异基因导入STRING数据库(<https://string-db.org/>)进行分析,将Organisms设置为“Homo sapiens”, minimum required interaction score设置为“high confidence (0.700)”,隐藏无关联靶点。利用Cytoscape 3.10.0软件进行拓扑分析以筛选核心

基因, MCODE插件进行子模块筛选, 筛选条件为 degree cutoff=2, node score cutoff=0.2, K-core=5, max. depth=100; cyto Hubba插件按照 degree 值进行枢纽基因筛选。

1.4 基因本体论(gene ontology, GO)/京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析

利用Omic Share平台(<https://www.omicshare.com/tools>)对核心基因进行GO/KEGG富集分析, GO富集分析基于生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cell component, CC)和分子功能(molecular function, MF)3个方面, KEGG富集分析基于核心基因相关通路, 参数设置 $P<0.05$ 。

## 2 结果

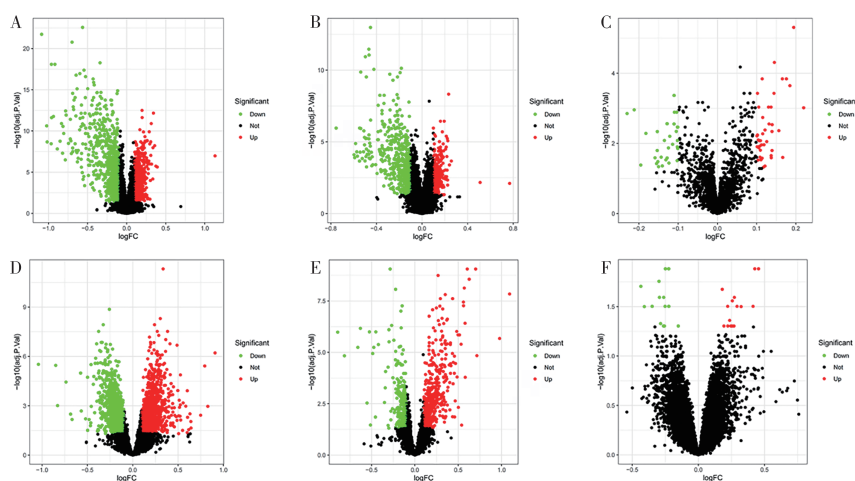
### 2.1 筛选数据集差异基因表达结果

数据集GSE63060、GSE63061、GSE140829、GSE143272、GSE98565、GSE98793差异基因表达火山图见图1。GSE63060数据集中显著上调差异基因772个, 显著下调差异基因813个; GSE63061

数据集中显著上调差异基因366个, 显著下调差异基因519个; GSE140829数据集中显著上调差异基因42个, 显著下调差异基因32个; GSE143272数据集中显著上调差异基因1315个, 显著下调差异基因1453个; GSE98565数据集中显著上调差异基因500个, 显著下调差异基因308个; GSE98793数据集中显著上调差异基因16个, 显著下调差异基因14个。表明在AD、EP、SD、DD中均有不同程度的高表达和低表达差异基因。

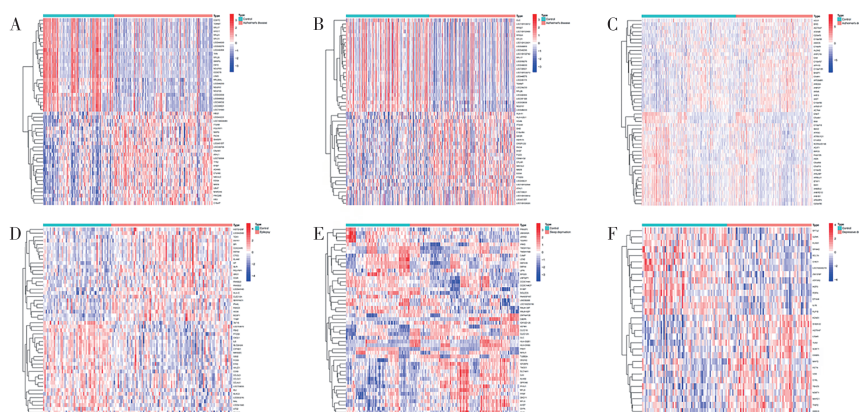
数据集GSE63060、GSE63061、GSE140829、GSE143272、GSE98565、GSE98793差异基因表达热图见图2。集中显示前50个差异基因在AD、EP、SD、DD组和control组表达情况。

将GSE63060数据集、GSE63061数据集和GSE140829数据集交集差异基因分别和数据集GSE143272、GSE98565、GSE98793差异基因进行交集制作韦恩图。见图3。GSE63060数据集、GSE63061数据集、GSE140829数据集交集差异基因和GSE143272数据集得到671个差异共表达基因;



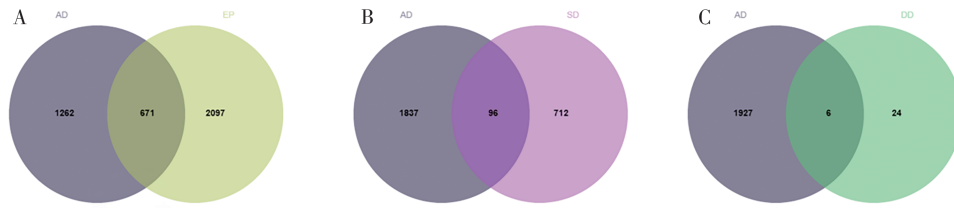
注: A. GSE63060差异基因表达; B. GSE63061差异基因表达; C. GSE140829差异基因表达; D. GSE143272差异基因表达; E. GSE98565差异基因表达; F. GSE98793差异基因表达。

图1 筛选数据集差异基因表达火山图



注: A. GSE63060差异基因表达; B. GSE63061差异基因表达; C. GSE140829差异基因表达; D. GSE143272差异基因表达; E. GSE98565差异基因表达; F. GSE98793差异基因表达。

图2 筛选数据集差异基因表达热图



注:A. GSE63060、GSE63061、GSE140829和GSE143272差异共表达基因;B. GSE63060、GSE63061、GSE140829和GSE98565差异共表达基因;C. GSE63060、GSE63061、GSE140829和GSE98793差异共表达基因。

图3 筛选数据集差异共表达基因韦恩图

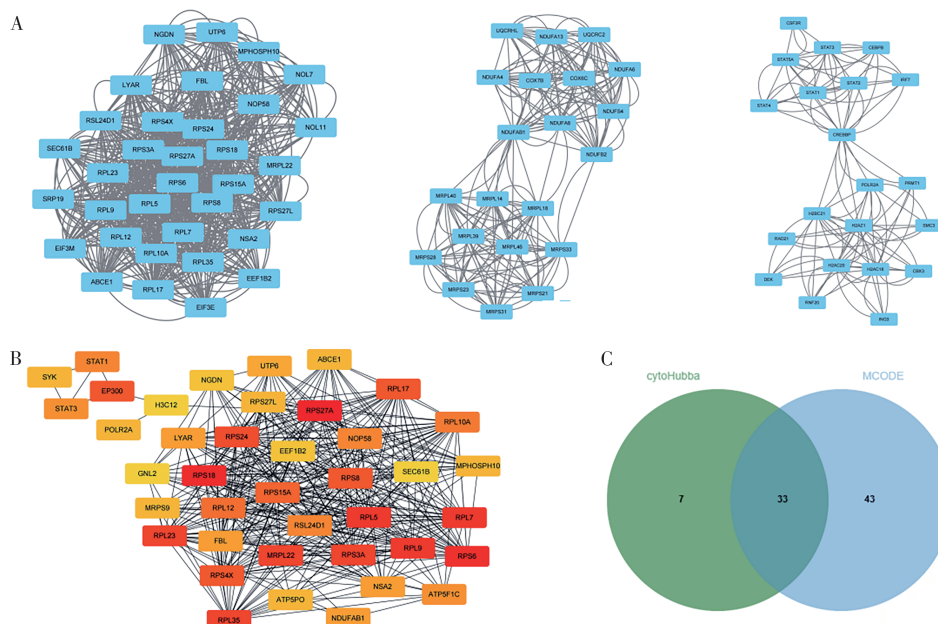
GSE63060数据集、GSE63061数据集、GSE140829数据集交集差异基因和GSE98565数据集得到96个差异共表达基因;GSE63060数据集、GSE63061数据集、GSE140829数据集交集差异基因和GSE98793数据集得到6个差异共表达基因,将上述基因合并去重后得到737个差异共表达基因。

## 2.2 核心基因鉴定结果

通过Cytoscape 3.10.0软件MCODE插件对前3个具有连接意义的子模块进行筛选,通过Cytoscape 3.10.0软件cytoHubba插件对Top 40枢纽基因( $\text{degree}$ 值 $\geq 20$ )进行筛选。应用韦恩图筛选两者交集基因并定义为核心基因,最终得到核心基因33个(NGDN、RPS27A、UTP6、ABCE1、RPS18、RSL24D1、NSA2、RPS4X、RPL35、FBL、RPL9、LYAR、SEC61B、MRPL22、RPS15A、MPHOSPH10、RPL12、EEF1B2、RPS27L、RPL7、RPL23、NOP58、RPL5、RPS6、RPL10A、RPS24、RPL17、RPS3A、RPS8、POLR2A、STAT3、STAT1、NDUFAB1)。见图4。将上述33个核心基因导入STRING数据库构建PPI网络, PPI网络显示总计33个核心基因、316个交互关系。见图5。

## 2.3 GO/KEGG富集分析结果

通过对核心基因进行GO富集分析,结果显示BP主要富集于细胞进程、代谢进程、生物调控、生物进程调控、刺激反应、信号传递、发育进程、多细胞生物进程、免疫系统进程、多生物进程、生殖进程、病毒进程,CC主要富集于细胞解剖实体、含蛋白复合物, MF主要富集于结合途径、结构分子途径、催化活性、翻译调节活性、转录调节活性、三磷酸腺苷依赖性活性、分子功能调节因子、分子适配器活性、分子载体活性、分子换能器活性。见图6A。通过对核心基因进行KEGG富集分析,结果显示主要富集于核糖体、糖基化终产物(advanced glycation endproduct, AGE)-糖基化终末产物受体(receptor of AGES, RAGE)信号通路、辅助性T细胞17(T helper cell 17, TH17)分化、Janus激酶(Janus tyrosine kinase, JAK)-信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路、低氧诱导因子(hypoxia-induceibal factor, HIF-1)信号通路、程序死亡受体配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达以及程序性死亡受体(programmed cell death-protein 1, PD-1)检查点信号通路。



注: A. MCODE插件筛选子模块基因; B. cytoHubba插件筛选Top40枢纽基因; C. 核心基因筛选。

图4 核心基因鉴定

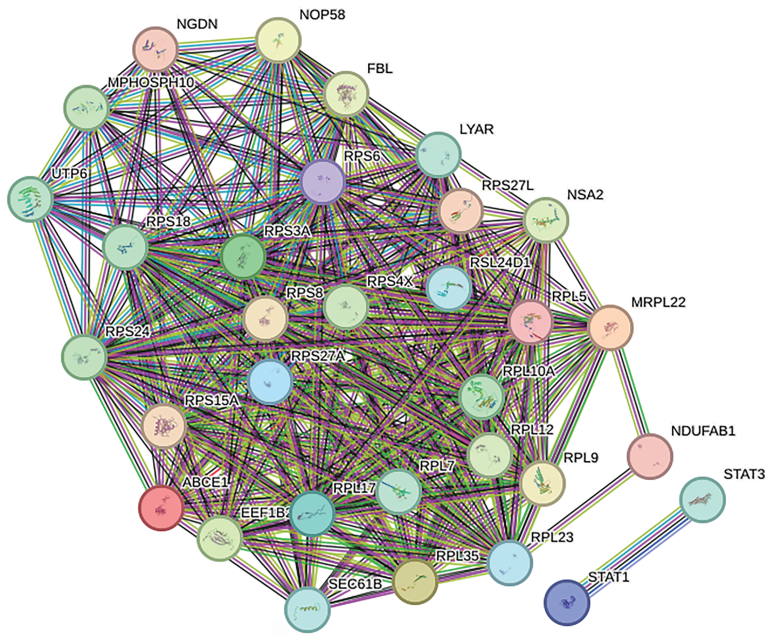
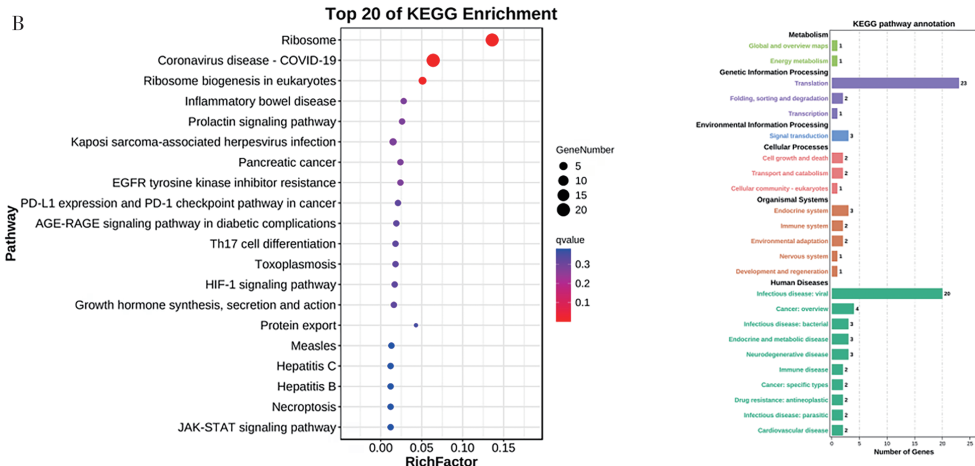
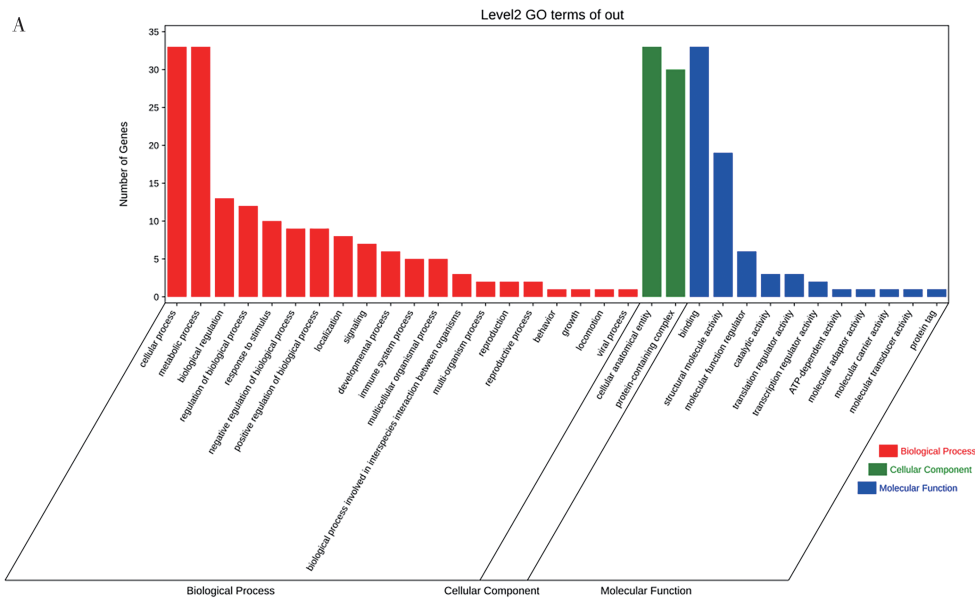


图5 核心基因PPI网络构建



注: A. 核心基因GO富集分析; B. 核心基因KEGG富集分析。

图6 核心基因功能富集分析

### 3 讨论

随着社会老龄化及人口结构的改变,全球范围内患有两种或两种以上疾病的人口比例在持续增加<sup>[18]</sup>。2008年“共病”被世界卫生组织正式定义为具有多种长期且需要持续性、多样化治疗的健康问题。而中国人口老龄化是必须面对的重大基本国情,其中AD患者数量庞大,目前影响着世界范围约5000万人,预计2050年患病人数将达1.5亿<sup>[19]</sup>。随之而来的是各种AD共病的发生,其中AD神经系统相关共病对于老年人危害巨大,造成生理和心理双重问题。因此从微观层面认识AD神经系统相关共病已成为中国亟待解决的公共健康问题。目前AD神经系统相关共病发病机制尚未完全明确,病理过程涉及由分子、细胞、生物介质等构成的复杂网络,主要包括氧化应激、线粒体-自噬功能失衡、炎症反应、细胞凋亡、细胞自噬、免疫因素、基因改变、血管异常等<sup>[20-23]</sup>。

“异病同证”是在不同的过程中,由于病因、病理和发展趋势的相似出现了相同的病机变化,即出现了相同的“证”,因而采用相同的治疗措施。探析AD神经系统相关共病“异病同证”的核心病机,将为疾病个性化治疗方案选择提供客观依据。AD、EP、SD、DD等慢性复杂性神经系统疾病诊断属于“异病”,探析AD神经系统相关共病“同证”的核心病机,将为疾病个性化治疗方案选择提供客观依据。目前学术界较为公认的AD基本病机为“髓减脑消、神机失用”,临床治疗上亦从肾论治。但是随着饮食结构、生活状态的改变,本课题组提出AD神经系统相关共病核心病机在于“脾虚生痰、上蒙清窍”,对于AD的治疗有指导意义。脾居中焦,将胃受纳的饮食水谷转化为气血精微,脾气的布散作用可将水谷精微输送至全身营养四肢百骸令筋骨强健,而脾气升清功能可将气血精微上传于脑滋养神机令神志清明。老年人以脏器功能衰减为特点,五脏功能的正常发挥赖脾所运化的水谷精微滋养,故五脏衰尤以脾衰为重。以AD脾虚为出发点,脾虚则运化失健:一则,精微气血化生减少,导致脑髓空虚,清窍失养;二则,饮食水谷不归正化,反酿水湿,聚湿成痰,导致痰随气动,上蒙清窍;三则,脾不升清,而致浊阴不降,脑内代谢浊物难以排出,痰浊上蒙神明进一步引发神经系统共病,加重AD进程。陈娜<sup>[24]</sup>通过检索相关文献并且进行临床研究表明AD的病变脏腑中脾、肾为关键,虚证以气虚、阳虚、血虚居多,实证以痰、瘀为主,主要证候为脾肾亏虚、痰浊阻窍。刘冲冲等<sup>[25]</sup>基于证候学研究癫痫放电部位与五神脏的关系表明岛叶癫痫的躯体与内脏感觉异常和脾藏营,营舍意密切相关。魏欣如<sup>[26]</sup>研究表明在AD患者中,痰浊证更容易出现睡眠质量差、入睡困难、睡

眠时间缩短、睡眠效率降低。徐明超等<sup>[27]</sup>研究表明AD患者的3种最典型证候为肾精不足、痰浊内阻、瘀血阻滞,其中痰浊阻窍证患者更容易出现焦虑状态和抑郁情绪。由此可见AD、EP、SD、DD等慢性复杂性神经系统疾病诊断属于“异病”,但彼此之间存在相关性和统一性,证候上会出现“同证”,核心病机均可概括为“脾虚生痰,上蒙清窍”,故而AD神经系统相关共病均可理解为“异病同证”范畴。

随着人口老龄化和疾病谱由急性传染病转化为慢性非传染性疾病,着眼现代医学趋于“精准/精细化”的诊疗模式和基于“还原论”的科学研究思路,对于老年人共病的认识与研究存在一定的局限与矛盾<sup>[28]</sup>。基因组学是对生物体所有基因进行集体表征、定量研究及不同基因组比较研究的一门交叉生物学学科,主要研究基因组的结构、功能、进化、定位和编辑,以及它们对生物体的影响,可以分为结构基因组学、功能基因组学、表观基因组学、宏基因组学、比较基因组学<sup>[29]</sup>。基因组学能够从整体上研究基因功能、疾病发生过程以及药物干预过程的分子机制,在一定程度上能够揭示中医证候的微观实质,为中医证候标准化和现代化提供依据。基因组学脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)序列不变、表达水平可变与中医“同病异证”“异病同证”存在相似之处<sup>[30]</sup>。生物信息学是近年兴起的将生命活动与计算机科学结合起来的新兴学科,全面地阐释了生命信息的采集、处理、存储、传播、分析与解释等过程,通过对多个数据库的挖掘,为临床的疑难杂症发挥了指向作用,为疾病发展机制的探索提供了新的突破口<sup>[31]</sup>。因此运用基因组学技术结合生物信息数据挖掘算法,识别AD神经系统内相关共病关键基因和信号通路,抽提蛋白-蛋白相互关系和特定细胞类型相互作用网络,能够为AD神经系统相关共病“异病同证”研究提供新可能。

本研究中筛选AD相关神经系统共病的33个核心基因彼此相互作用,在AGE-RAGE信号通路、TH17细胞分化、JAK-STAT信号通路、HIF-1信号通路、PD-L1表达以及PD-1检查点信号通路等多个信号通路中发挥作用,其中,TH17细胞分化在AD合并EP、AD合并DD, JAK-STAT信号通路在AD合并EP、AD合并DD, HIF-1信号通路在AD合并EP中相互作用已经得到证实<sup>[32-37]</sup>。核糖体由核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)和蛋白质组成,负责合成生命系统中的所有蛋白质<sup>[38]</sup>。核糖体的生物合成是核糖体产生的过程,在细胞增殖、分化、凋亡、发育和转化等过程中起重要作用,蛋白质合成速率和核糖体功能随着衰老而恶化,核糖体功能障碍破坏了神经元和胶质细胞的稳态<sup>[39]</sup>。核糖体质控

(ribosome-associated quality control, RQC)是真核细胞在细胞质核糖体面临翻译停滞时拯救有缺陷的蛋白质的一条重要生理途径<sup>[40]</sup>。细胞维持蛋白质平衡的能力随年龄增长而下降,在AD中,核糖体在共翻译异位过程中停滞于内质网膜,激活RQC解决核糖体的碰撞和翻译停滞,而RQC不足导致c端延伸受阻的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)发生聚集,溶酶体和自噬缺陷,形成淀粉样斑块,表明RQC缺陷是AD的重要病理过程。随着细胞的衰老加剧核糖体停滞破坏共翻译折叠稳态,RQC超负荷运行,新生多肽的聚集又反过来加剧AD的发生<sup>[41]</sup>。因此核糖体对于AD神经系统相关共病发病机制具有重要意义。AGE可以改变细胞外膜结构(extracellular model structure, ECM),影响细胞的通透性和信号传递,并且介导ECM,通过血脑屏障结合循环蛋白,激活细胞信号,通过RAGE等受体调节转录因子的活性和随后的基因表达,RAGE通过激活不同的信号通路进一步诱导RAGE介导的细胞功能障碍,在AD中,AGE和A $\beta$ 与RAGE相互作用,通过血脑屏障到达大脑,脑内A $\beta$ 增加,加重炎症反应,AGE进入大脑后与RAGE结合增加,上调RAGE的表达,增加活性氧的释放和A $\beta$ 的表达。因此,AGE-RAGE信号通路对于AD神经系统相关共病发病机制具有重要意义<sup>[42]</sup>。PD-1是一种存在于某些免疫细胞表面的蛋白,如T细胞、B细胞和自然杀伤细胞,可与PD-L1相互作用调节免疫反应,维持免疫系统稳态,防止免疫系统攻击体内健康细胞引起自身免疫性疾病<sup>[43]</sup>。在AD中,星形胶质细胞PD-L1和小胶质细胞PD-1的协同作用对于去除A $\beta$ 沉积物至关重要,PD-1不仅调节AD中炎症细胞因子如白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )介导的炎症反应,也调节补体系统,该系统被认为是AD突触丧失的关键<sup>[44]</sup>。Neuroguidin基因位于染色体14q11.2,参与神经系统突触和树突调节,参与细胞增殖和凋亡<sup>[45]</sup>。核糖核酸酶L抑制蛋白是ATP结合盒式蛋白的成员之一,是一种高度保守的蛋白质,在核糖体循环中起到重要作用,可改变核糖体性质,减少大核糖体的数量,增加80S的多核糖体,抑制细胞内的蛋白质翻译过程<sup>[46]</sup>。FBL-核仁纤维蛋白是一种高度保守的核仁甲基转移酶,负责核糖体RNA和蛋白质的甲基化,在核糖体生物发生和细胞衰老中发挥重要作用<sup>[47]</sup>。核糖体蛋白S27A是核糖体40S亚基蛋白的组成之一,参与蛋白质的合成、基因的转录以及蛋白质的翻译后修饰<sup>[48]</sup>。S6核糖体蛋白(ribosomal protein S6, RPS6)是核糖体40S小亚基结构蛋白的一员,RPS6先进入细胞核,通过卡哈尔氏间质细胞到达核仁,与rRNA和其他蛋白质组成前

40S小亚基,随后前40S小亚基被释放入核质通过核孔进入细胞质,RPS6在合成后发生蛋白翻译后修饰,调节细胞内多种基因的翻译过程,调控细胞的生长活性<sup>[49]</sup>。RPS8是核糖体40S亚基的组成之一,存在于包含有未翻译的mRNA的核糖核蛋白复合物中,RPS8的Thr130位点的磷酸化影响蛋白质的翻译<sup>[50]</sup>。核糖体蛋白5属于60S核糖体亚基,是核糖体的应激传感器,参与DNA的复制、RNA的剪切等细胞活动,核糖体蛋白5的功能失调或者基因突变是驱动恶性疾病发生的重要因素<sup>[51]</sup>。核仁蛋白58是C/D box RNA的重要成员,参与细胞内gRNA介导的rRNA甲基化修饰过程,促进rRNA成熟,影响蛋白质翻译,推动疾病进展<sup>[52]</sup>。以上核心基因均说明AD神经系统内相关共病发病机制研究深度已从分子/信号通路水平向DNA/核糖体水平逐步开展,为AD神经系统相关共病“异病同证”机制研究提供新策略。

本研究局限性在于仅通过基因组生物信息学方法筛选AD神经系统相关共病核心基因,仍需通过体内和体外研究进一步证实彼此作用机制;通过深入临床研究探讨AD神经系统相关共病不同证型之间参与机制,仍需多中心、大样本临床研究进行全基因组学鉴定以及验证。基因组学强调整体思想,与中医学“整体观念”“辨证论治”具有异曲同工之妙,运用基因组生物信息学分析手段研究AD神经系统相关共病生物学状态的动态变化,根据功能基因表达决定AD神经系统相关共病的不同表型以及关键蛋白和信号通路的作用机制,能够更好阐释异病同证思想内涵,彰显现代科学与中医药学的优势结合,为中医药现代化研究以及中医药辨证哲学思想继承发展带来新的机遇。中医药研究任重而道远,以基因组生物信息学分析手段开启中医药源头创新的道路永不停歇。

#### 参考文献

- [1] Ando K, Nagaraj S, Küçükali F, et al. Picalm and alzheimer's disease: an update and perspectives [J]. Cells, 2022, 11 (24): 3994.
- [2] Vossel K A D, Tartaglia M C M, Nygaard H B M, et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance [J]. Lancet neurology, 2017, 16 (4): 311-322.
- [3] Niu L, Zhang F, Xu X, et al. Chronic sleep deprivation altered the expression of circadian clock genes and aggravated Alzheimer's disease neuropathology [J]. Brain Pathology, 2022, 32 (3): 13028.
- [4] Lyketsos C G, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment [Z]. New York: Elsevier Inc, 2002, 52: 243-252.
- [5] 吴亚桐, 卢燕, 尹世敏. 睡眠剥夺与阿尔茨海默病的关联机制 [J]. 临床与病理杂志, 2023, 43 (11): 2035-2041.
- [6] 刘杰, 任惠. 阿尔茨海默症和癫痫共病的发病机制和治疗相关研究进展 [J]. 癫痫杂志, 2021, 7 (6): 515-518.
- [7] 唐培, 蔡玉洁, 谭声鸿, 等. 阿尔茨海默病和抑郁症的共同病理

- 学特征研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(9): 93-96.
- [8] 胡超越, 吴忆宁, 万颖, 等. 中医证候疗效评价的概念与研究方法的概括性评价[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4968-4973.
- [9] 李缘缘, 高碧珍. 基于组学技术探讨微观指标在中医证候研究中的价值[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5564-5567.
- [10] 薛佳茜, 史锁芳. 系统生物学潮流下的中医学[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 383-385.
- [11] XUE W, LI J, FU K, et al. Differential expression of mRNAs in peripheral blood related to prodrome and progression of Alzheimer's disease [J]. *Bio Med Research International*, 2020, 2020: 1-10.
- [12] TANG R, LIU H. Identification of temporal characteristic networks of peripheral blood changes in Alzheimer's disease based on weighted gene co-expression network analysis [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, 11: 83.
- [13] QIAN X, LIU X, CHEN S, et al. Integrating peripheral blood and brain transcriptomics to identify immunological features associated with Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 986346.
- [14] GAO H, LI J, LI Q, et al. Identification of hub genes significantly linked to subarachnoid hemorrhage and epilepsy via bioinformatics analysis [J]. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14: 1061860.
- [15] WANG Q, LIU D, GAO T, et al. Experimental verification and identifying biomarkers related to insomnia [J]. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14: 1061900.
- [16] LONG Q, WANG R, FENG M, et al. Construction and analysis of a diagnostic model based on differential expression genes in patients with major depressive disorder [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12: 762683.
- [17] FENG S, CHEN J, QU C, et al. Identification of ferroptosis-related genes in schizophrenia based on bioinformatic analysis [J]. *Genes*, 2022, 13(11): 2168.
- [18] WHITTY C J M, MACEWEN C, GODDARD A, et al. Rising to the challenge of multimorbidity [J]. *BMJ*, 2020, 368.
- [19] SCHELTENS P, DE S B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *The Lancet*, 2021, 397(10): 1577-1590.
- [20] KHAN S B K K M. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [21] LEHMANN L, LO A, KNOX K M, et al. Alzheimer's disease and epilepsy: a perspective on the opportunities for overlapping therapeutic innovation [J]. *Neurochemical Research*, 2021, 46(8): 1895-1912.
- [22] BISHIR M, BHAT A, ESSA M M, et al. Sleep deprivation and neurological disorders [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 1-19.
- [23] SANTOS L E, BECKMAN D, FERREIRA S T. Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 151-165.
- [24] 陈娜. 阿尔茨海默病患者证候学研究及智脑胶囊对 APP/PS1 小鼠 PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  信号通路的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [25] 刘冲冲, 刘道新, 沈晓明, 等. 基于证候学探讨癫痫放电部位与五神脏的关系[J]. 中医药信息, 2023, 40(11): 58-62.
- [26] 魏欣如. 阿尔茨海默病、帕金森病睡眠障碍与中医证候的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [27] 徐明超, 李春雷, 樊书领. 阿尔茨海默病中医证型与焦虑抑郁情绪及认知功能障碍的关系[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(18): 6-9.
- [28] 章轶立, 黄馨懿, 王亮, 等. 中医药防治老年人共病的特色优势、发展机遇与实践路径[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4798-4802.
- [29] 刘兰椿, 何庆勇, 陈恒文, 等. 冠心病血瘀证基因组学研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(11): 3810-3818.
- [30] 卢冬雪, 刘峰, 平晶, 等. 基于系统生物学的中医证候研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 131-135.
- [31] 李欣儒, 柴世凡, 李蔚然, 等. 阿尔茨海默病发病机制相关基因生物信息学分析及实验验证[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35): 5653-5658.
- [32] LU Y, ZHANG P, XU F, et al. Advances in the study of IL-17 in neurological diseases and mental disorders [J]. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14: 1284304.
- [33] SHI Y, WEI B, LI L, et al. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: possible mechanisms of action [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 932152.
- [34] ABU-ELFOTUH K, SELIM H M R M, RIAD O K M, et al. The protective effects of sesamol and/or the probiotic, lactobacillus rhamnosus, against aluminum chloride-induced neurotoxicity and hepatotoxicity in rats: modulation of Wnt/ $\beta$ -catenin/GSK-3 $\beta$ , JAK-2/STAT-3, PPAR- $\gamma$ , inflammatory, and apoptotic pathways [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1208252.
- [35] LI W, LIU H, YU M, et al. Folic acid alters methylation profile of JAK-STAT and long-term depression signaling pathways in Alzheimer's disease models [J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(9): 6548-6456.
- [36] YANG Z, ZHAO T Z, ZOU Y J, et al. Hypoxia induces autophagic cell death through hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in microglia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): 96509.
- [37] PUCHOWICZ M. Pro-survival phenotype of HIF-1 $\alpha$ : neuroprotection through inflammatory mechanisms [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1438: 33-36.
- [38] BOWMAN J C, PETROV A S, FRENKEL-PINTER M, et al. Root of the tree: the significance, evolution, and origins of the ribosome [J]. *Chemical Reviews*, 2020, 120(11): 4848-4878.
- [39] JIAO L, LIU Y, YU X, et al. Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 15.
- [40] FILBECK S, CERULLO F, PFEFFER S, et al. Ribosome-associated quality-control mechanisms from bacteria to humans [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1451-1466.
- [41] 高明阳, 杨宣叶, 吴玉湖, 等. 核糖体质量控制蛋白合成中的作用机制及意义[J]. 微生物学通报, 2024, 51(8): 2741-2752.
- [42] NAZ S, MAHMOOD T, GUPTA R, et al. Clinical manifestation of AGE-RAGE axis in neurodegenerative and cognitive impairment disorders [J]. *Drug Research*, 2023, 73(6): 309-317.
- [43] GHAREGHANI M, RIVEST S. The synergistic potential of combining PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors with NOD2 agonists in Alzheimer's disease treatment [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(13): 10905.
- [44] KUMMER M P, ISING C, KUMMER C, et al. Microglial PD-1 stimulation by astrocytic PD-L1 suppresses neuroinflammation and Alzheimer's disease pathology [J]. *EMBO J*, 2021, 40(24): e108662.
- [45] 陈柯君. NGDN 基因在人急性髓系白血病细胞功能及作用通路研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [46] 薛欢鸽, 张志云, 付月君, 等. 沉默 ABCE1 对神经胶质瘤细胞 U251 增殖、迁移和凋亡的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(11): 1125-1133.
- [47] 孙晓蕊. FBL 调控 DNA 损伤修复的分子机制[D]. 保定: 河北大学, 2022.
- [48] 钟裕恒, 黄湘, 王莹, 等. RPS27a 蛋白重组质粒的构建及其在肝癌细胞株的定位[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(4): 421-424.
- [49] ROSNER M, SCHIPANY K, HENGSTSCHLÄGER M. Phosphorylation of nuclear and cytoplasmic pools of ribosomal protein S6 during cell cycle progression [J]. *Amino Acids*, 2013, 44(4): 1233-1240.
- [50] 郝宇晴. 核糖体蛋白 RPS8 对蛋白质翻译的影响及其机制的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [51] 杨娜, 白静, 张华华, 等. RPL5 在泛癌中的预后价值及免疫作用的生物信息学分析[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2024, 22(1): 6-14.
- [52] 朱怡卿. 癌胚性非编码 RNA 在肝癌中的作用及表观遗传学调控机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.