

智力障碍与双硫死亡相关机制以及潜在靶向中药的预测

罗正芳, 王宁霞

银川市第一人民医院 儿童康复科, 宁夏 银川 750001

摘要: **目的** 探究智力障碍与双硫死亡之间的联系, 为智力障碍的治疗提供新的方向。**方法** 利用 GEO 数据库中的智力障碍数据集 (GSE64380), 结合铁死亡数据库中的双硫死亡相关基因确定与智力障碍相关的双硫死亡基因, 采用多因素 Logistic 分析、LASSO 回归模型和随机森林模型 (结合 SHAP 算法) 进行机器学习。在中药入血成分数据库 DCABM-TCM 中以置信度得分 0.90 (LR=124) 为筛选标准, 确定与双硫死亡基因相关的中药入血活性化合物。在 TCMSP 数据库中检索中药活性化合物的类药性 (DL)、口服生物利用度 (OB), 进行分子对接。**结果** 经过多因素 Logistic 分析、LASSO 回归模型以及随机森林模型 (结合 SHAP 算法) 的综合分析, 最终确定 *ACTC1* 是与智力障碍相关的双硫死亡的关键基因。分子对接结果显示, *ACTC1* 与环拉酸、*D*-甘露糖苷、 β -乳糖、*D*-吡喃葡萄糖、 β -*D*-呋喃果糖有良好的结合性。根据中药活性化合物的 DL、OB 值, 确定 *D*-吡喃葡萄糖和 β -*D*-呋喃果糖是最具潜力的中药活性化合物。扁豆全株被确定为潜在的研究中药。**结论** *ACTC1* 被确认为与智力障碍相关的双硫死亡的关键基因, 而扁豆中的活性化合物 *D*-吡喃葡萄糖和 β -*D*-呋喃果糖则被视为潜在的治疗药物。

关键词: 智力障碍; 双硫死亡; 机器学习; 分子对接; 扁豆; *D*-吡喃葡萄糖; β -*D*-呋喃果糖

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)07-1681-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.004

Mechanism of intellectual disability and disulfide death and the prediction of potential targeted Chinese medicine

LUO Zhengfang, WANG Ningxia

Department of Pediatric Rehabilitation, Yinchuan First People's Hospital, Yinchuan 750001, China

Abstract: Objective To explore the relationship between intellectual disability and disulfide death, and provide a new direction for the treatment of intellectual disability. **Method** The disulfide death genes associated with intellectual disability were identified by the data set of intellectual disability in GEO database (GSE64380) and combined with disulfide death genes in iron death database. Multi-factor Logistic analysis, LASSO regression model and random forest model (combined with SHAP algorithm) were used for machine learning. In DCABM-TCM database, confidence score 0.90 (LR = 124) was used as the screening criterion to identify the active compounds related to disulfide death genes. The medicinal properties (DL) and oral bioavailability (OB) of the active compounds were searched in TCMSP database for molecular docking. **Result** After multivariate Logistic analysis, LASSO regression model and random forest model (combined with SHAP algorithm) comprehensive analysis, *ACTC1* was finally determined to be the key gene of disulfide death related to intellectual disability. The results of molecular docking showed that *ACTC1* had good binding with cyclonic acid, *D*-mannoside, β -lactose, *D*-glucopyranose and β -*D*-fructose furan. According to the values of DL and OB, *D*-glucopyranose and β -*D*-fructofuran were identified as the most potential active compounds in Chinese medicine. Whole lentil plants were identified as potential Chinese medicinal materials for study. **Conclusion** *ACTC1* has been identified as a key gene associated with intellectual disabilities and disulfide death, while the active compounds *D*-pyranose glucose and β -*D*-fructofuranose in lentils are considered potential therapeutic agents.

Key words: intellectual disabilities; disulfide death; machine learning; molecular docking; *Lablab purpureus*; *D*-glucopyranose; β -*D*-fructose furan

收稿日期: 2020-03-30

作者简介: 罗正芳 (1983—), 本科, 主治医师。E-mail: luozf12300@163.com

近年来,随着神经科学研究的深入,人们逐渐认识到细胞死亡在神经损伤和神经退行性疾病中的重要作用^[1]。双硫死亡是一种由过量胱氨酸积累引起的二硫化物应激导致的新型细胞死亡类型,在 2023 年 3 月被首次报道^[2-3]。铁死亡数据库目前收录了与细胞发生铁死亡、双硫死亡、铜死亡相关的基因集,可为研究者探究疾病与双硫死亡的机制提供了基础。有研究显示,蛋白质二硫键异构酶在内质网应激反应中扮演者逆功能调节剂作用,与 Spastin 共同作为神经修复的关键介质发挥作用^[4],提示在神经细胞内二硫键的正常水平与细胞功能正常运转存在紧密联系。智力障碍是一组以认知功能障碍为特征的神经发育障碍(NDDs)^[5]。神经发育障碍常常与神经系统发育过程中早期神经细胞的损伤、神经元的发育和迁移障碍、神经元功能异常、炎症和免疫机制、神经可塑性和恢复能力有关,主要危险因素为遗传因素、环境因素、早产、分娩过程中缺氧等可能导致神经元损伤,进而影响神经发育^[6]。有研究发现神经元未折叠蛋白反应(UPR)激活在体外诱导蛋白二硫键异构酶(PDI)的分泌^[7],PDI 一方面可以通过二硫键异构酶活性促进蛋白内或蛋白间形成正确的二硫键,另一方面也可以催化某些蛋白的二硫键的水解,维持细胞内的二硫键正常水平^[8]。双硫死亡的特点是二硫键过渡累积造成的细胞死亡模式。因此本研究将通过生物信息学、分子对接技术探究智力障碍与双硫死亡的潜在机制,筛选相关的中药和中药活性化合物,为治疗智力障碍提供新的选择。

1 资料与方法

1.1 智力障碍数据集表达差异分析

GEO 作为各种高通量实验数据的公共存储库。这些数据包括基于单通道和双通道微阵列的实验、检测 mRNA、基因组 DNA 和蛋白质丰度,以及非阵列技术,如基因表达系列分析(SAGE)、质谱蛋白质组学数据和高通量测序数据。本研究以 GEO 数据库智力障碍数据集(GSE64380)为数据来源进行偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)和差异分析。相对于 PCA 来说,PLS 更能保留与预测变量相关的特征,可用于处理多元线性回归问题、预测建模问题等^[9]。本研究采用 R 包“mixOmics”对数据集(GSE64380)进行 PLS-DA 分析和可视化,“limma”包对数据(GSE64380)集进行差异表达分析并使用“ggplot2”包对差异基因进行火山图绘制。

1.2 双硫死亡相关基因选择

在铁死亡数据库(<http://www.zhounan.org/ferrdb/current/>)中下载到与双硫死亡相关的基因,与数据(GSE64380)表达差异上调、下调基因以 R 包“VennDiagram”进行韦恩图绘制,确定最终的与双硫死亡相关的靶向基因。

1.3 机器学习模型确定关键与双硫死亡相关的靶向基因

对最终确定的双硫死亡相关的靶向基因进行单因素及多因素 Logistic 回归、LASSO 回归模型、随机森林模型(结合 SHAP 算法)分析,选择在 3 种模型中均具有意义的指标作为关键与双硫死亡相关的靶向基因。SHAP 值对于理解复杂机器学习模型背后的推理很有价值,增加模型解释性^[10]。基于 R 包“autoReg”对单因素及多因素 Logistic 回归进行分析,“randomForest”和“shapviz”对随机森林模型(结合 SHAP 算法)进行分析和可视化,“glmnet”对 LASSO 回归模型分析和可视化

1.4 与双硫死亡基因相关的中药活性化合物选择

在中药入血成分数据库 DCABM-TCM(<http://bionet.ncpsb.org.cn/dcabm-tcm/>)中以置信度得分 0.90(LR=124)为筛选标准,确定与双硫死亡基因相关的中药入血活性化合物,并在 TCMSp 数据库(<https://www.tcmsp-e.com>)中对中药活性化合物的类药性(DL)、口服生物利用度(OB)进行检索。

1.5 分子对接

从 PDB(<http://www.rcsb.org/pdb/>)数据库下载 pdb 文件,用 pymol 软件,出水和离子等预处理,使用 Autodock 软件对蛋白加氢,计算电荷等,并转化成 pdbqt 文件。化合物从 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>数据库下载 sdf 文件,使用 chem3Dpro 软件计算最小能量,转化成 mol 文件,使用 Autodock 转化成 pdbqt; 然后使用 Vina 分子对接,对接位置以 PDB 文件中存在的配体位置为对接口。成分与靶点的结合能及形成氢键数量是评价分子对接结果的重要依据。结合能越低,氢键数量越多,结合就越稳定,靶点与分子作用的可能性就越大。使用 pymol(开源)绘制 3 维及二维图,ligplot(2.2.9)绘制二维图展示对接位点。

2 结果

2.1 智力障碍数据集差异分析

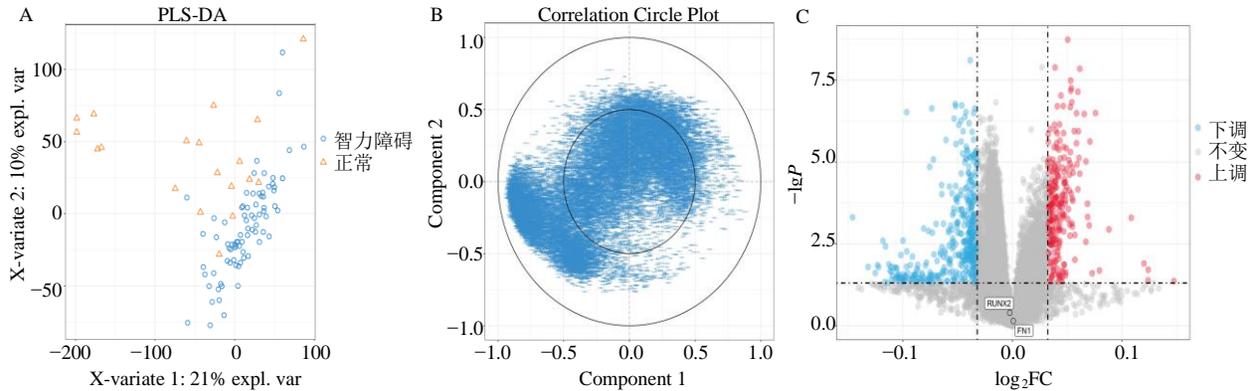
对 GEO 数据库中的智力障碍数据集(GSE64380)的 PLS-DA 分析结果显示,正常组和

智力障碍组在智力障碍数据集具有良好的区分能力, 见图 1A。PLS-DA 负荷图显示, 智力障碍数据集基因对疾病贡献度较高, 见图 1B。GSE64380 数据集经差异分析火山图显示, 共有 1 864 个上调基

因和 1 007 个下调基因, 见图 1C。

2.2 与双硫死亡相关的基因确定及生物通路分析

韦恩图结果显示, 与智力障碍相关的双硫死亡基因共有 6 个 (*ACTC1*、*ATXN10*、*PML*、*PDLIM1*、



A-PLS-DA 分布图; B-PLSDA 负荷图; C-差异基因火山图。

A-PLS-DA distribution map; B-PLSDA load diagram; C-differential gene volcano map.

图 1 智力障碍数据集 (GSE64380) PLS-DA、差异分析

Fig. 1 PLS-DA and difference analysis of intellectual disability data set (GSE64380)

MRPS17、*NDUFA11*), 见图 2A。在 GeneMANIA 网站对 6 个智力障碍相关的双硫死亡基因进行 PPI 分析, 结果显示, 智力障碍相关的双硫死亡基因存在多个相关作用蛋白, 见图 2B。GO 富集及 KEGG 结果见图 3、4, 生物过程主要集中在血管生成的负调控、血管形态发生的负调控、蛋白泛素化的正调控等; 细胞组分主要集中在浓缩染色体等; 分子功能主要集中在一元羧酸结合、脂肪酸结合等。

2.3 机器学习算法确定关键基因

2.3.1 单因素及多因素 Logistic 回归分析确定关键基因 以 *ACTC1*、*ATXN10*、*PML*、*PDLIM1*、*MRPS17*、*NDUFA11* 为自变量, 智力障碍是否为因变量, 构建二元逻辑 Logistic 回归。在单因素 Logistic 结果中显示, *ACTC1*、*ATXN10* 是智力障碍发生的危险性因素。在以单变量中有意义指标进行多因素 Logistic 分析, 结果显示, *ACTC1* 是智力障碍发生的危险性因素, 见表 1。

2.3.2 LASSO 回归模型确定关键基因 *ACTC1*、*ATXN10*、*PML*、*PDLIM1*、*MRPS17*、*NDUFA11* 基因经 LASSO 回归特征降维处理后, 共得到 2 个数非 0 的特征基因 (*ACTC1* 系数为 -0.626 862 091; *PML* 系数为 2.670 104 32), 见图 5A、B。经验证集和测试集验证后, 模型预测效能良好, 见图 5C。

2.3.3 随机森林模型 (结合 SHAP 算法) 确定关键基因 对 6 个共基因进行随机森林模型 (结合

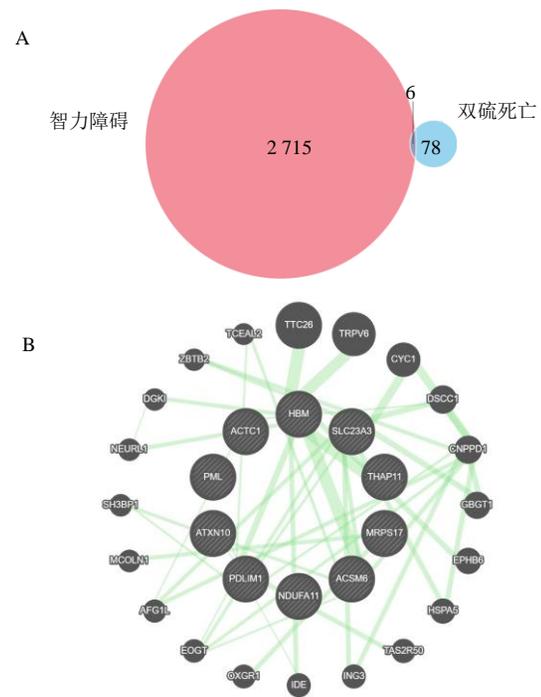


图 2 共基因选择 (A) 和共基因蛋白 PPI 网络图 (B)
Fig. 2 Co-gene selection (A) and co-gene protein PPI network (B)

SHAP 算法) 筛选, 确定结果显示, *ATXN10*、*PML*、*PDLIM1*、*MRPS17* 是贡献意义 > 0.5 的基因, 在疾病的发生和发展中具有重要潜在价值, 见图 6。

2.3.4 最终关键基因确定 多因素 Logistic 分析结果确定 *ACTC1* 是智力障碍发生的危险性因素。LASSO

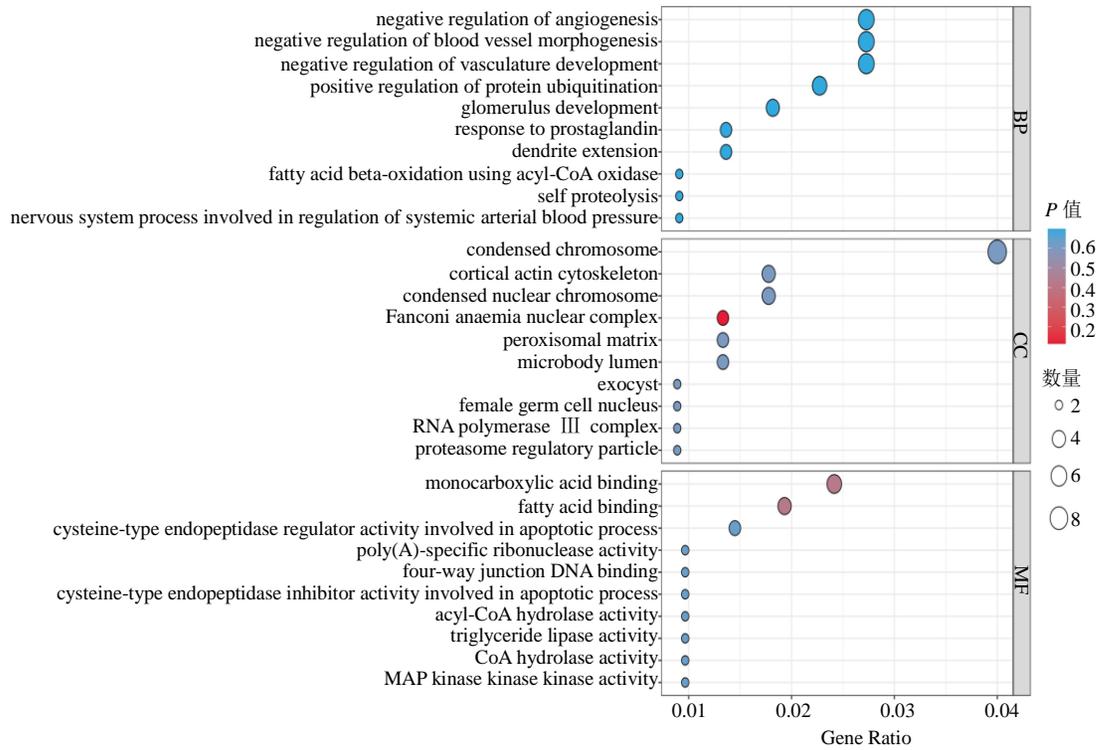


图 3 GO 富集气泡图

Fig. 3 GO enrichment bubble diagram

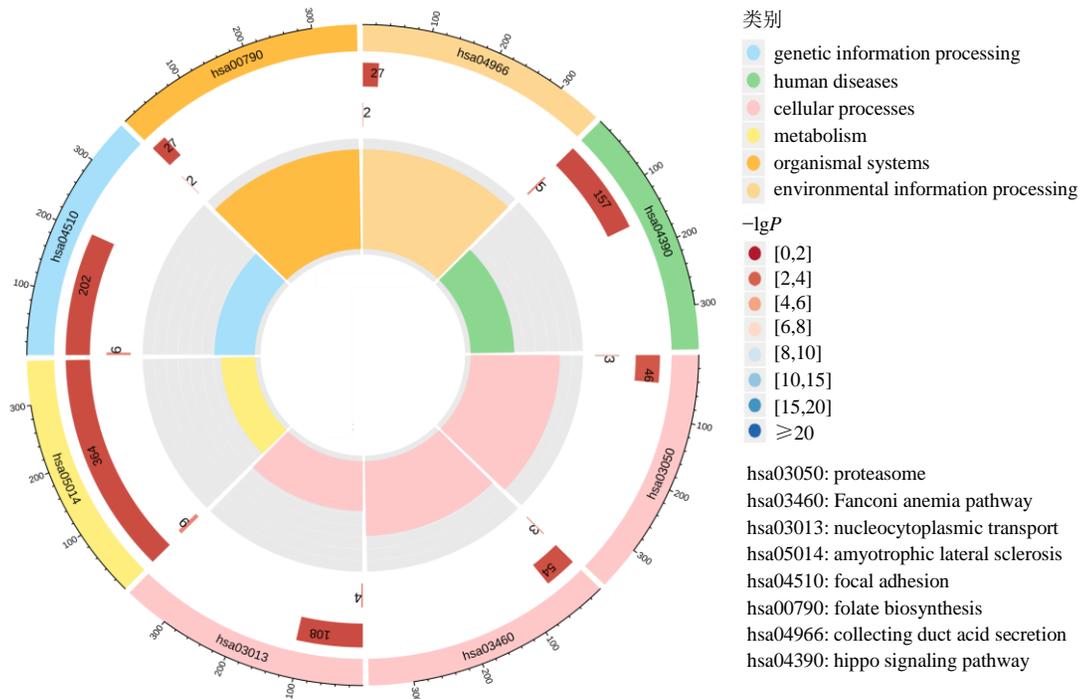
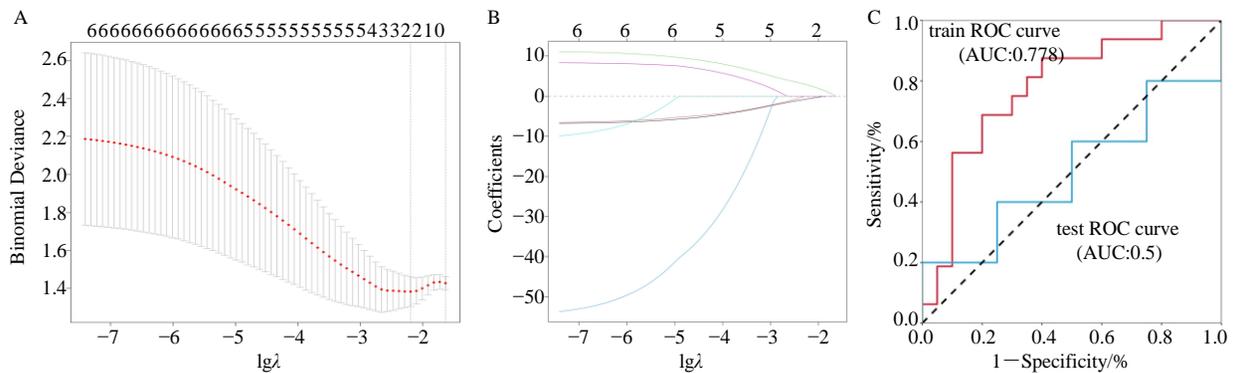


图 4 KEGG 富集分析

Fig. 4 KEGG enrichment analysis

表 1 单因素及多因素 logistic 分析

指标	单因素 Logistic		多因素 Logistic	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
<i>ACTC1</i>	0.01 (0,0.71)	0.03	0.01 (0.00,0.71)	0.035
<i>ATXN10</i>	0.02 (0,0.75)	0.04		
<i>PML</i>	249.97 (0.89,70092.63)	0.05		
<i>PDLIM1</i>	2.1 (0.5,23.4)	0.61		
<i>MRPS17</i>	0.78 (0,1.575)	0.43		
<i>NDUFA11</i>	828.27 (0,162834151.62)	0.28		



A-5 折交叉验证, B-关键基因特征系数收敛图, C-模型预测 ROC 曲线。

A-5 fold cross verification, B-key gene feature coefficients converge, and C-model predicts ROC curves.

图 5 LASSO 逻辑回归模型

Fig. 5 LASSO logistic regression model

数据库中对中药活性化合物的 DL、OB 进行检索, 见表 2。根据中药与基因富集的关系, 发现 8 个与 *ACTC1* 基因相关的中药入血活性化合物主要与中药扁豆显著关联, 提示扁豆全株可作为入药, 可作为与智力障碍相关双硫死亡 *ACTC1* 基因的潜在研究中药材, 见图 7。

2.5 *ACTC1* 与入血中药活性化合物分子对接

选择富集比 >750 的化合物环拉酸、*D*-甘露糖苷、 β -乳糖、*D*-吡喃葡萄糖、 β -*D*-呋喃果糖为主要的与 *ACTC1* 基因对接的分子, 化合物与受体蛋白之间形成多个氢键以提高结合的稳定性, 可见靶向 *ACTC1* 基因与 5 种的活性化合物结合性良好, 预测结果具有可靠性, 见表 3、图 8。根据中药活性化合物的 DL、OB 的值, 提示 *D*-吡喃葡萄糖、 β -*D*-呋喃果糖是最具有潜力的中药活性化合物。

3 讨论

本研究探究了智力障碍与双硫死亡之间的关联, 并尝试为智力障碍的治疗提供新的方向。研究

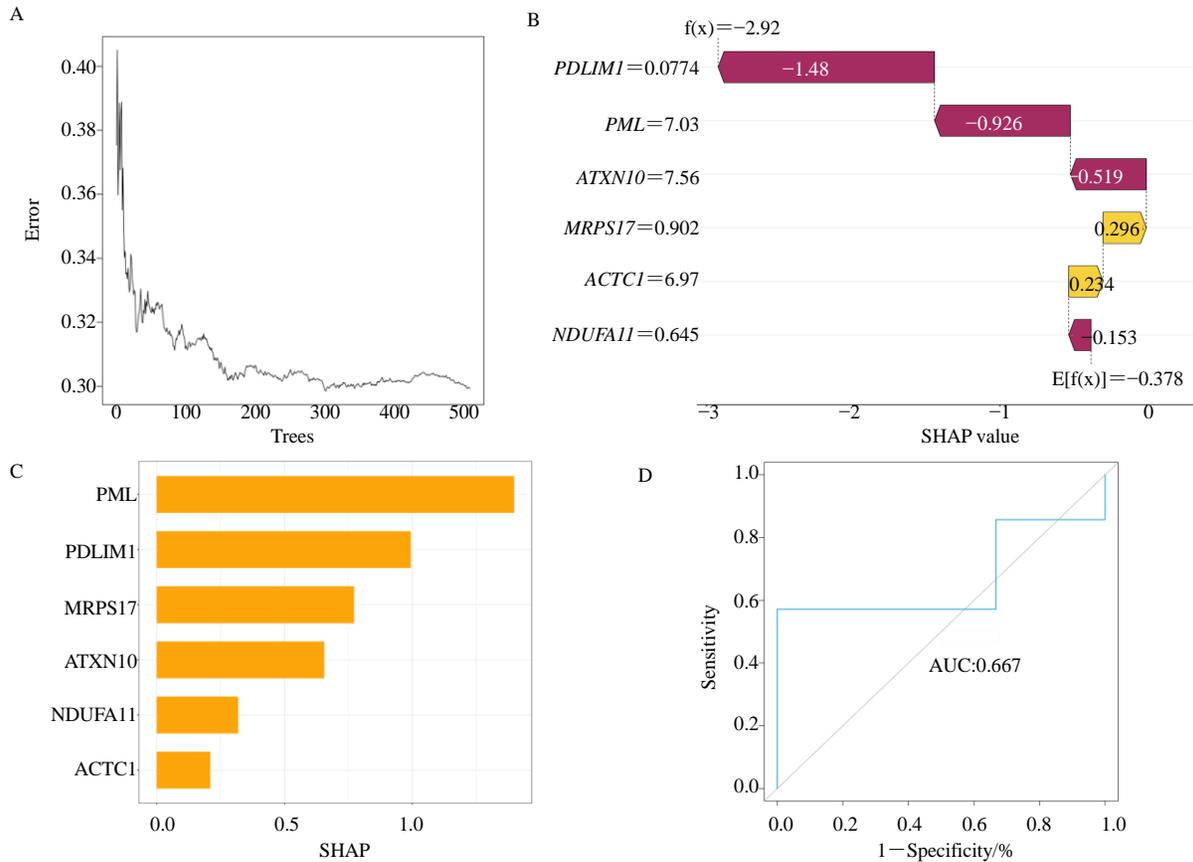
回归模型确定 *ACTC1*、*PML* 是智力障碍发生的主要基因。随机森林模型 (结合 SHAP 算法) 确定 *ATXN10*、*PML*、*PDLIM1*、*MRPS17* 在智力障碍疾病中具有高贡献度的基因。根据 3 种机器学习模型的结果, 确定 *ACTC1* 是最终的与智力障碍相关双硫死亡的关键基因。

2.4 与 *ACTC1* 基因相关的入血中药活性化合物分析

在中药入血成分数据库 DCABM-TCM 中以置信度得分 0.90 (LR=124) 标准筛选到 8 个与 *ACTC1* 基因相关的中药入血活性化合物, 并在 TCMSP 数

利用公共数据库中的智力障碍数据集和双硫死亡相关基因进行分析, 采用多种机器学习方法进行综合分析, 最终确定了 *ACTC1* 基因与智力障碍相关的双硫死亡的关键性。通过分子对接实验, 确定了与该基因相关的中药活性化合物, 其中 *D*-吡喃葡萄糖和 β -*D*-呋喃果糖被认为具有治疗潜力。此外, 研究还发现扁豆中的活性化合物可能成为潜在的治疗药物。这些发现为智力障碍的治疗提供了新的思路 and 方向, 有望为临床实践带来积极的影响。

ACTC1 基因编码肌动蛋白 $\alpha 1$ 是一种在细胞骨架中起重要作用的蛋白质。肌动蛋白 $\alpha 1$ 参与多种细胞过程, 包括细胞迁移、形态维持和细胞分裂。研究表明, *ACTC1* 基因突变与多种人类疾病有关, 包括智力障碍、心脏病和癌症^[11]。近年来, 研究表明 *ACTC1* 基因突变与智力障碍密切相关。迄今为止, 已报道了数十例 *ACTC1* 基因突变导致的智力障碍病例, 临床表现多样, 包括智力障碍、癫痫、运动障碍和自闭症谱系障碍^[12-13]。双硫死亡是一种



A-树数量选择图, B-SHAP 的瀑布图, C-SHAP 的重要条形图, D-随机森林模型 ROC 图。

A- tree number selection diagram, B-SHAP waterfall diagram, C-SHAP important bar diagram, D- Random forest model ROC diagram.

图 6 随机森林模型 (结合 SHAP 算法) 结果

Fig. 6 Results of random forest model (combined with SHAP algorithm)

表 2 与 ACTC1 基因相关的入血中药活性化合物信息

Table 2 Information of active compounds related to ACTC1 gene

化合物	DL	OB/%	富集比	与基因相关性
环拉酸	0.24	21.30	1 901.60	0.96
D-甘露糖苷	0.04	20.71	1 728.73	0.96
β-乳糖	0.20	1.43	1 584.67	0.96
D-吡喃葡萄糖	0.24	47.94	1 584.67	0.96
β-D-呋喃果糖	0.25	96.77	760.64	0.92
棉子糖	0.66	11.79	731.38	0.96
青蒿琥酯	0.65	15.89	172.87	0.94
锰	0.04	13.40	71.76	0.96

新发现的细胞死亡方式, 其特点是细胞内二硫键的过度积累导致细胞结构和功能破坏^[14]。ACTC1 基因可能通过影响细胞内钙离子平衡或线粒体功能, 间接参与调节细胞对双硫死亡的敏感性。研究证实, ACTC1 在肌肉组织中的功能障碍可能导致细胞内

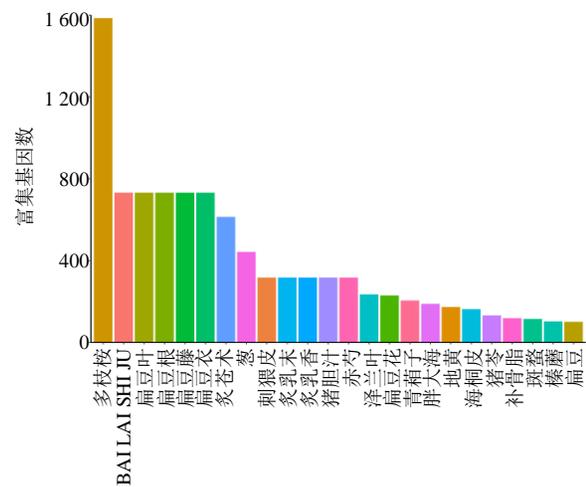


图 7 中药基因富集和来源同株植物分析

Fig. 7 Analysis of gene enrichment and plant origin of Chinese medicinal materials

能量代谢和氧化还原反应失衡, 从而增加细胞对双硫死亡的易感性^[15]。目前双硫死亡机制处在开始阶

表3 ACTC1与中药化合物结合能

Table 3 Binding energy of ACTC1 and traditional Chinese medicine compounds

化合物	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
环拉酸	-6.7
D-甘露糖苷	-6.5
β-乳糖	-10.8
D-吡喃葡萄糖	-6.7
β-D-呋喃果糖	-6.4

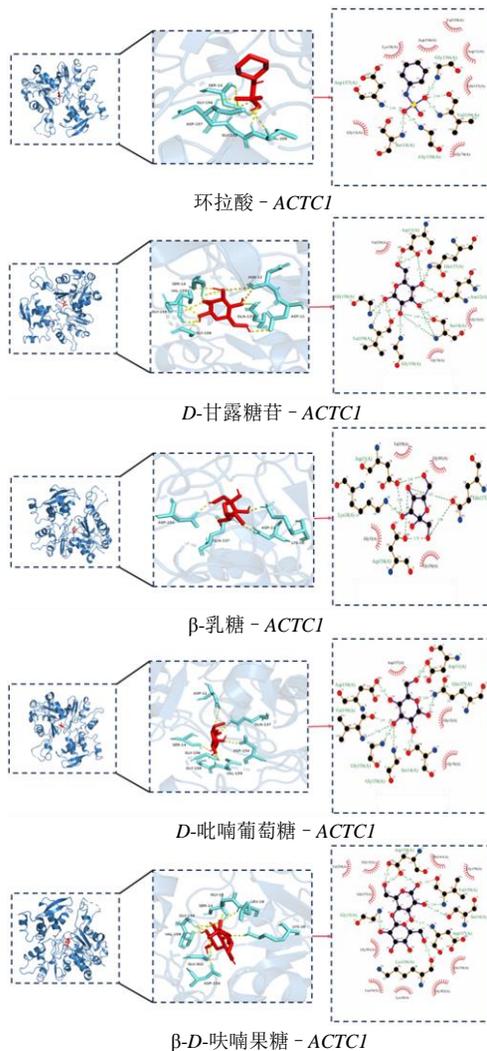


图8 化合物-靶向ACTC1基因结合模式图

Fig. 8 Compound-targeting ACTC1 gene binding pattern

段, 研究成果不足, 本研究在一定程度上为双硫死亡的在儿童智力障碍中的治疗和预测提供了新的方向。同时, *ACTC1* 也是铁死亡相关的基因, 并且在前列腺癌中证实了其临床价值。

通过基因相关的中药入血活性化合物分析结果发现, *D*-吡喃葡萄糖、β-*D*-呋喃果糖是最具有潜力

的中药活性化合物。同时发现扁豆全株可作为入药, 可作为与智力障碍相关双硫死亡 *ACTC1* 基因的潜在研究中药材。陈冬梅的研究证实, 扁豆参与的参苓白术散方剂在治疗智力障碍方面有显著效果^[16]。*D*-吡喃葡萄糖即葡萄糖, 是神经细胞的主要能量来源。它通过糖酵解和氧化磷酸化过程转化为ATP, 为神经细胞的各种活动提供能量^[17]。同时, 它也是神经递质合成的重要前体, 可以转化为谷氨酸, 谷氨酸是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质。此外, *D*-吡喃葡萄糖具有抗氧化作用, 可以保护神经细胞免受氧化应激的损伤。它还促进神经干细胞的增殖和分化, 并促进神经突触的形成。这些作用有助于改善神经损伤后的神经功能恢复^[18]。总体而言, 葡萄糖在神经系统中发挥着重要的作用, 不仅提供能量支持神经细胞的正常功能, 还参与神经递质合成和神经保护, 对维护神经系统的正常功能和结构至关重要。β-*D*-呋喃果糖即果糖, 是一种天然存在的单糖, 广泛存在于水果和蜂蜜中, 具有神经修复的潜力, 不仅可以抑制炎症反应, 减轻神经损伤后的炎症反应, 还具有抗氧化作用, 有助于保护神经细胞免受氧化应激的损伤^[19]。此外, β-*D*-呋喃果糖还能促进神经干细胞的增殖和分化, 有利于新神经细胞的生成, 同时促进神经突触的形成, 有助于细胞间的通信。这些作用共同促进了神经损伤后的神经功能恢复, 为神经系统的修复和再生提供了重要支持^[20]。*D*-吡喃葡萄糖和β-*D*-呋喃果糖展现出潜在的神经保护和修复效应, 为神经疾病治疗和康复提供了新的方向和可能性。而扁豆全株富含 *D*-吡喃葡萄糖和β-*D*-呋喃果糖, 因此, 扁豆全株可做为治疗双硫死亡导致的智力障碍的潜在中药。

综上所述, 本研究深入探究了智力障碍与双硫死亡之间的联系, 并尝试为智力障碍的治疗提供新的方向。通过利用公共数据库和分子对接实验, 确定了与双硫死亡导致智力障碍相关的关键基因 *ACTC1* 以及中药扁豆潜在的治疗化合物 *D*-吡喃葡萄糖和β-*D*-呋喃果糖。这些发现为智力障碍的治疗提供了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭亚净, 王洪. 细胞焦亡在脑出血中的作用 [J]. 生理科学进展, 2022, 53(6): 458-462.
- [2] Liu X G, Nie L T, Zhang Y L, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis [J].

- Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404-414.
- [3] 熊远鹏, 孔小玉, 周世发. 双硫死亡相关基因与胰腺癌预后及免疫治疗的关系探索: 基于生物信息学分析 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(11): 1359-1366.
- [4] Luo J X, Xie M, Peng C, *et al.* Protein disulfide isomerase A6 promotes the repair of injured nerve through interactions with spastin [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 950586.
- [5] 陈淑娟, 宋佳丽, 辛庆刚, 等. CTNNB1 基因突变致智力障碍 3 例患儿临床特点及文献复习 [J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(7): 555-560.
- [6] 陈亦儒, 陈文雄. KIF5C 基因突变导致神经发育障碍研究进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(2): 171-175.
- [7] Wolzak K, Vermunt L, Campo M D, *et al.* Protein disulfide isomerases as CSF biomarkers for the neuronal response to tau pathology [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(8): 3563-3574.
- [8] Xiong B, Jha V, Min J K, *et al.* Protein disulfide isomerase in cardiovascular disease [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 2(3): 390-399.
- [9] 孙越鹏, 王梦雪, 宋丹, 等. 基于一测多评多组分定量质控联合主成分分析、正交偏最小二乘法-判别分析及熵权逼近理想解排序法的盐沙苑子饮片综合质量评价 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8077-8085.
- [10] 冯晓丹, 刘菲菲, 杜瑶, 等. 基于超声影像组学及临床特征的可解释性机器学习模型预测乳腺癌新辅助化疗疗效 [J]. 中国超声医学杂志, 2024, 40(3): 278-282.
- [11] Shi X, Feng D C, Han P, *et al.* Ferroptosis-related ACSL3 and ACTC1 predict metastasis-free survival for prostate cancer patients undergoing radical radiotherapy [J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(6): 2489-2490.
- [12] Verheije R, Kupchik G S, Isidor B, *et al.* Heterozygous loss-of-function variants of MEIS2 cause a triad of palatal defects, congenital heart defects, and intellectual disability [J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27(2): 278-290.
- [13] Lin C C, Su H, Shiea J, *et al.* Isobaric tags for relative and absolute quantitation identification of blood proteins relevant to paroxetine response in patients with major depressive disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 18(13): 577857.
- [14] 唐明政, 李晓凤, 荣耀, 等. 双硫死亡相关 lncRNA 建立胰腺癌新的预后特征并预测免疫治疗反应 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(1): 20-26.
- [15] 李清林, 王文波, 刘伟. 肌腱去应力退化机制的生物信息学分析 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2023, 43(5): 560-570.
- [16] 陈冬梅. 基于中医选方用药治疗智力低下的古今文献研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2018.
- [17] Du Z D, Han S G, Qu T F, *et al.* Age-related insult of cochlear ribbon synapses: An early-onset contributor to D-galactose-induced aging in mice [J]. *Neurochem Int*, 2020, 133: 104649.
- [18] Ma Y Z, Wang X T, Li X, *et al.* COP-22 alleviates D-galactose-induced brain aging by attenuating oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 12.
- [19] Zhang S, Zhang Q, An L, *et al.* A fructan from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge showing neuroprotective and immunoregulatory effects [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115477.
- [20] Qin J, Wang H Y, Zhuang D, *et al.* Structural characterization and immunoregulatory activity of two polysaccharides from the rhizomes of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 341-351.

[责任编辑 高源]