

# 基于基因数据库分析 MPTP 诱导的帕金森病小鼠黑质中差异表达基因及其意义

李贝宁 姚征洋 焦倩 陈曦 姜宏 杜希恂

(青岛大学国家重点(培育)学科生理学,山东 青岛 266071)

**[摘要]** **目的** 通过生物信息学方法分析 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的帕金森病(Parkinson's disease, PD)模型小鼠黑质组织中的差异表达基因(DEGs),探讨其在 PD 疾病进程中的作用。**方法** 从 GEO 数据库中检索正常组与 PD 模型组小鼠黑质组织中基因表达谱芯片数据,通过生物信息学方法分析并筛选出正常组与 PD 模型组小鼠黑质组织中的 DEGs,用 Metascape 工具进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析。采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)方法检测调控神经元凋亡、朊病毒传播过程中关键功能性基因的表达量。**结果** 在 MPTP 诱导 PD 模型组小鼠黑质组织中 174 个 DEGs 表达上调,173 个 DEGs 表达下调( $P < 0.05$ , 变化倍数  $> 0.26$ )。上调的 DEGs 显著富集在调控朊病毒传播、神经元发育、铁离子稳态、跨质膜输出等通路;而下调的 DEGs 显著富集于调控突触囊泡释放、跨突触复合体传递、神经元凋亡、细胞骨架中肌动蛋白的调节等通路。与正常组相比,PD 模型组小鼠黑质组织中 *Bdnf*、*Fbxw7* 的表达量均显著降低( $t = 2.25, 2.39, P < 0.05$ ),*sod1* 的表达量无显著差异( $P > 0.05$ )。**结论** 筛选得到的调控神经元凋亡的关键功能性基因 *Bdnf* 和 *Fbxw7* 在 PD 模型中有显著改变,为进一步阐明其在 PD 病理进展中的作用奠定了基础。

**[关键词]** 帕金森病;计算生物学;1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶;黑质;基因表达调控;疾病模型,动物

**[中图分类号]** R742.5;R394 **[文献标志码]** A

**DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES AND THEIR SIGNIFICANCE THE SUBSTANTIA NIGRA OF MICE WITH 1-METHYL-4-PHENYL-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE-INDUCED PARKINSON'S DISEASE** LI Beining, YAO Zhengyang, JIAO Qian, CHEN Xi, JIANG Hong, DU Xixun (State Key Disciplines; Physiology (in Incubation), Department of Physiology, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the differentially expressed genes (DEGs) in the substantia nigra of mice with Parkinson's disease (PD) induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) based on bioinformatics, as well as their role in the pathological and progression of PD. **Methods** GEO database was used to obtain the gene expression microarray data in the substantia nigra of mice in the normal group and the PD model group, and the bioinformatics method was used to screen for DEGs in the substantia nigra between the normal group and the PD model. Metascape tool was used to perform GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. Quantitative real-time PCR was used to measure the mRNA expression levels of key functional genes regulating neuronal apoptosis and prion transmission. **Results** There were 174 upregulated DEGs and 173 downregulated DEGs in the substantia nigra of mice with MPTP-induced PD ( $P < 0.05$ , fold change  $> 0.26$ ). The upregulated genes were significantly enriched in the pathways regulating prion transmission, neuronal development, iron homeostasis, and export across the plasma membrane, while the downregulated genes were significantly enriched in the pathways regulating synaptic vesicle release, transsynaptic complex transmission, neuronal apoptosis, and actin in cytoskeleton. Compared with the normal group, the PD model group had significant reductions in the expressions of *Bdnf* and *Fbxw7* in the substantia nigra of mice ( $t = 2.25, 2.39, P < 0.05$ ), while there was no significant difference in the expression of *sod1* between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There are significant changes in the key functional genes *Bdnf* and *Fbxw7* that regulate neuronal apoptosis in PD model, which lays a foundation for further clarifying their role in the pathological progression of PD.

**[KEY WORDS]** Parkinson disease; Computational biology; 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; Substantia nigra; Gene expression regulation; Disease models, animal

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,其病理特征是黑质多巴胺能神经元的选择性丧失及残存的多巴胺能神经元中出现以聚集  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)为主要成分的路易

小体。PD 患者的临床症状主要表现为运动迟缓、静止性震颤和肌僵直<sup>[1-3]</sup>。其中 5%~10% 病例是单基因突变导致,另外环境因素也是导致 PD 发病的一个很重要的因素<sup>[4]</sup>,但是到目前为止,PD 发病机制仍不明确。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)可通过诱导细胞内氧化应激、线粒体凋亡、炎症、兴奋性毒性和包涵体形成等一系列细胞内反

[收稿日期] 2022-11-08; [修订日期] 2023-02-19

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(ZR2022MC098)

[通讯作者] 杜希恂, Email: xunxundu@163.com

应,造成小鼠黑质致密部多巴胺能神经元的缺失及纹状体多巴胺含量降低,进而出现 PD 样运动表型。MPTP 诱导的 PD 模型是研究 PD 发病机制和药物干预的重要模型工具<sup>[5-7]</sup>。

近年来,通过生物信息学手段对生物大数据的分析在生物医学的多个领域均有应用。本研究利用 R 语言(Limma 包)对公共基因芯片数据库(GEO)当中正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织的基因表达谱芯片进行差异表达基因(DEGs)筛选<sup>[8]</sup>。并利用 Metascape 在线工具对 DEGs 进行 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路分析,结合实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测结果,探讨 PD 模型小鼠黑质组织中相关基因组以及信号通路的变化,筛选出靶向 DEGs,为临床预防、诊断以及治疗等方面研究提供新的思路和研究方向。

## 1 材料与方法

### 1.1 基因芯片来源

正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织中基因表达谱芯片数据来源于 NCBI 的 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.gov/geo/>),登录号为 GSE4788。该数据库当中符合要求的小鼠黑质组织样本共 8 例,其中编号 GSM108079、GSM108080、GSM108081、GSM108045 为正常组小鼠的黑质组织样本,编号 GSM108088、GSM108089、GSM108090、GSM108091 为 PD 模型组小鼠黑质组织样本。

### 1.2 DEGs 筛选

通过 R 语言(Limma 包)筛选基因芯片中正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织的 DEGs,筛选条件为  $P < 0.05$ ,变化倍数  $> 0.26$ 。

### 1.3 火山图和热图分析两组小鼠黑质组织中的 DEGs

将上面获得的每个 DEGs 表达水平的具体数值,按照 R 语言 volcano 及 pheatmap 包的要求做出对应的矩阵列表,采用火山图和热图对 DEGs 进行可视化分析。

### 1.4 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析

采用 Metascape 在线工具将筛选出的上调和下调的 DEGs 进行分析,并进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析,以  $P < 0.05$  为显著富集, $P$  值越小表示富集越显著,通过 R 语言(ggplot2 包)将分析结果可视化,获得  $P$  值较小的生物功能及具有显著差异的通路,同时选取参与这些功能和通路的基因,用于后续小鼠的验证。

## 1.5 RT-qPCR 检测关键功能性基因的表达

8~10 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠购买于北京维通利华实验动物技术有限公司,分为正常组和试验组,每组 4 只。试验组的小鼠腹腔注射 MPTP (20 mg/kg),正常组小鼠腹腔注射等剂量生理盐水,均每天 1 次,连续 5 d。第 5 天时吸入异氟烷深度麻醉小鼠,眼部放血后断头取出小鼠脑组织,分离黑质组织后置于脱酶 EP 管中。每管中加入 500  $\mu$ L TRIzol,研磨仪研磨后,提取两组小鼠黑质组织的总 RNA,并进行浓度与纯度的检测。

根据 Vazyme 逆转录试剂盒说明,以所提取的 RNA 为模板合成互补 cDNA。采用 SYBR-Green 染料法定量检测目的基因 *Bdnf*、*Fbxw7*、*Sod1* 表达水平,根据荧光定量 PCR 说明书配制反应体系,每个样品设置 3 个复孔,采取两步法经过 40 个循环完成扩增,并采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算各基因相对表达量。引物及其序列见表 1。

表 1 引物名称及其序列

引物名称	引物序列	长度(bp)
Bdnf	F:5'-CAGCAGTCAAGTGCCTTTGGAG-3'	22
	R:5'-TACTGTACACACGCTCAGCTC-3'	22
Fbxw7	F:5'-ATGGTGAAGGTGTGGGATCCAG-3'	22
	R:5'-CTGTCTCCACATCCCAGACTCG-3'	22
Sod1	F:5'-CACTTCGAGCAGAAGGCAAGC-3'	21
	R:5'-TCCTGCACTGGTACAGCCTTG-3'	21
GAPDH	F:5'-GCACAGTCAAGGCCGAGAAT-3'	20
	R:5'-TGGTGAAGACACCAGTAGA-3'	19

## 2 结果

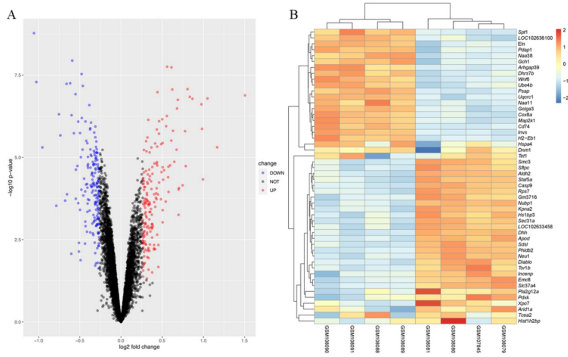
### 2.1 正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织的 DEGs

R 语言(Limma 包)分析结果显示,正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织中的 DEGs 共 347 个,其中有 174 个 DEGs 表达上调,173 个 DEGs 表达下调(图 1A、B)。图 1A 的横坐标为基因表达倍数的对数值,其中红色为上调的基因,蓝色为下调的基因,黑色为无显著差异基因;图 1B 中蓝色为低表达基因,红色为高表达基因。

### 2.2 DEGs 的 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路分析

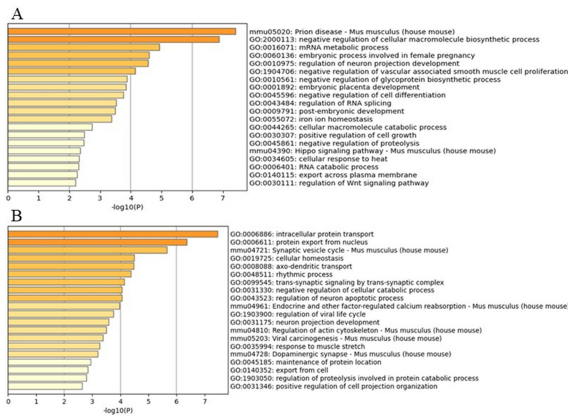
对正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织中 DEGs 进行 GO 功能富集分析,结果显示,上调的 DEGs 显著参与了细胞大分子生物合成、分解代谢、神经元发育、铁离子稳态、蛋白水解及跨质膜输出等多个生物学功能,下调的 DEGs 显著参与了突触囊泡释放、跨突触复合体传递以及神经元凋亡等功能(图 2A);

KEGG 通路分析显示,上调的 DEGs 参与朊病毒传播、Hippo 信号等通路,下调的 DEGs 参与多巴胺能神经元突触形成、细胞骨架中肌动蛋白的调节等多个生物学功能(图 2B)。R 语言(ggplot2 包)可视化分析显示,*P* 值较小的生物功能及具有显著差异的通路为神经元凋亡、朊病毒传播,同时选取参与这些功能和通路的基因 *Bdnf*、*Fbxw7* 及 *sod1*,用于后续小鼠的验证。



A:DEGs 的火山图分析,B:DEGs 的热图分析

图 1 正常组与 PD 模型组小鼠黑质组织中的 DEGs 分析



A:GO 功能富集分析,B:KEGG 通路分析

图 2 正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织中 DEGs 的功能及通路分析

### 2.3 神经元凋亡相关基因 *Bdnf*、*Fbxw7* 及 *sod1* 的 mRNA 表达

正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织中 *Bdnf* mRNA 的相对表达量分别为  $1.40 \pm 1.13$ 、 $0.32 \pm 0.36$ ,*Fbxw7* mRNA 的相对表达量分别为  $1.16 \pm 0.66$ 、 $0.37 \pm 0.37$ ,*sod1* mRNA 的相对表达量分别为  $1.01 \pm 0.16$ 、 $1.14 \pm 0.22$ 。与正常组相比,PD 模型组小鼠黑质组织中 *Bdnf*、*Fbxw7* 的表达量均显著降低( $t = 2.25, 2.39, P < 0.05$ ),*sod1* 的表达无显著差异( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

PD 是一种与年龄相关的神经退行性疾病,与

众多基因和信号转导分子的表达异常有关。目前,几乎所有的治疗方式只能对症治疗,并不能从根本上逆转或延缓 PD 的发生或发展。近年来,关于 PD 的免疫和基因治疗研究也取得了一定的成效。然而,因为 PD 发病机制不明,这些治疗也只能针对少数普遍活化的通路或分子靶标,且临床疗效也不理想。因此,深入了解病程进展过程中的分子事件将成为人们寻求 PD 有效干预靶点的必要途径<sup>[9-11]</sup>。

基因芯片具有特异性好、通量高、时效快的特点,可直接检测 mRNA 的种类及丰度,进行整个基因组范围的基因表达分析,除具有高效、快速、平行化检测大规模基因表达的优势之外,还可以发现许多新的、潜在的、也许非常重要的 PD 相关基因,是研究基因表达的有力工具。本研究通过使用 R 语言(Limma 包)和 Metascape 在线工具,对正常组和 PD 模型组小鼠黑质组织的基因芯片表达谱数据集进行了生物学挖掘以及生物信息学分析,以利于更进一步的 PD 分子生物学研究。

本研究首先从 GEO 数据库中下载 8 例来源于小鼠样本的基因表达谱,差异表达分析显示,PD 模型小鼠黑质组织中上调的 DEGs 有 174 个,下调的 DEGs 有 173 个。为进一步了解这些 DEGs 在 PD 发病中的作用,又一步利用 Metascape 在线工具进行了 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析。GO 功能富集分析结果显示,MPTP 处理后,小鼠黑质组织表达上调的基因显著参与了细胞大分子生物合成、分解代谢、神经元发育、铁离子稳态、蛋白水解、跨质膜输出等生物学过程;而下调的基因显著参与了突触囊泡释放、跨突触复合体传递、神经元凋亡等过程。相关基因的上调预示着相关蛋白稳态失调及蛋白质组成完整性降低,可能会导致错误折叠和聚集的蛋白质进一步积累,增加了 PD 等神经退行性疾病的发病风险<sup>[12]</sup>。此外,PD 中多巴胺能神经元的铁超载可能也与这些基因表达水平的改变有一定相关性<sup>[13-16]</sup>。铁超载通过生成大量羟自由基和引起细胞内  $\alpha$ -syn 的聚集,最终导致与运动和认知障碍相关的脑区神经元损伤。Netrin1 是一种分泌型层粘连蛋白相关蛋白,对神经系统的发育至关重要。相关研究表明,Netrin1 能够通过 UNC5B 受体调控 Hippo 通路在黑质多巴胺能神经元缺失中发挥关键作用<sup>[17-19]</sup>。KEGG 通路分析表明上调的基因参与 Hippo 信号,因此这些基因的改变与 PD 的发生具有重要关系。在分析下调基因参与的生物学过程中,本研究发现最为显著的是参与细胞骨架组织的

相关分子产生的调节,因此考虑到肌动蛋白在突触功能中的重要作用,提示在神经退行性疾病中存在这种细胞骨架成分的失调<sup>[20-22]</sup>。

通过 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析, *P* 值较小的生物功能及具有显著差异的通路为神经元凋亡、朊病毒传播,选取参与这些功能和通路的关键功能性基因 *Bdnf*、*Fbxw7* 以及 *sod1* 又进行了 RT-qPCR 检测,结果显示,与正常组相比,PD 模型组小鼠黑质组织中 *Bdnf*、*Fbxw7* 的表达量均显著降低,而 *sod1* 的表达量无显著差异。研究表明 *Bdnf* 基因编码的蛋白是神经生长因子家族的一员,在突触发育和可塑性过程中起着重要作用,其损伤与 PD 的病理症状相关,提示该神经肽减少促进了神经元的凋亡<sup>[23-24]</sup>;另外由于 *Fbxw7* 是一个重要的抑癌基因,且在蛋白酶体降解中发挥作用,从而影响细胞周期进展、细胞分化和存活,提示其缺失会影响细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>。而 PD 中功能失调的 *Sod1* 蛋白的累积及神经元损伤可能与 *Sod1* 基因变化无关,提示野生型蛋白异常翻译后的修饰可能是由神经元内较强的氧化应激和退化脑区的金属离子稳态失调共同作用导致的<sup>[27]</sup>。另外,*Sod1* 不同位点等位基因的携带者患 PD 的风险显著不同<sup>[28]</sup>。

本研究利用生物信息学技术及方法探讨了 PD 模型小鼠的 DEGs,分析可能与 PD 疾病发生相关的 DEGs 及其相关的生物学过程,筛选得到的调控神经元凋亡的关键功能性基因 *Bdnf* 和 *Fbxw7* 在 PD 模型中有显著改变,为进一步阐明其在 PD 病理进展中的作用奠定了基础。该研究表明 PD 的发生、发展与多基因异常引起功能改变及多条信号通路异常有关,为临床 PD 的诊断及治疗提供了新的思路和理论依据。

**伦理批准和动物权利声明:**本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学医学伦理委员会的审核批准(文件号 QDU-AEC-2023350)。所有实验过程均遵照《青岛大学实验动物操作标准》的条例进行。

**作者声明:**李贝宁、杜希恂、姜宏参与了实验设计;李贝宁、姚征洋、焦倩、陈曦参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

[1] REICH S G, SAVITT J M. Parkinson's disease[J]. *Med Clin N Am*, 2019,103(2):337-350.  
 [2] TROISI J, LANDOLFI A, CAVALLO P, et al. Metabolomics in Parkinson's disease[J]. *Adv Clin Chem*, 2021,104:107-149.  
 [3] HAYES M T. Parkinson's disease and Parkinsonism[J]. *Am J*

*Med*, 2019,132(7):802-807.

[4] TYSNES O B, STORSTEIN A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2017,124(8):901-905.  
 [5] LIU W W, WEI S Z, HUANG G D, et al. BMAL1 regulation of microglia-mediated neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mouse model[J]. *FASEB J*, 2020,34(5):6570-6581.  
 [6] MATTAIB C N, MUSTAPHA M. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020,21(4):422-433.  
 [7] BLANDINI F, ARMENTERO M T. Animal models of Parkinson's disease[J]. *FEBS J*, 2012,279(7):1156-1166.  
 [8] MILLER R M, CALLAHAN L M, CASACELI C, et al. Dysregulation of gene expression in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse substantia nigra[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(34):7445-7454.  
 [9] MILLER D B, O'CALLAGHAN J P. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future[J]. *Metabolism*, 2015, 64(3):S40-S46.  
 [10] POLISSIDIS A, PETROPOULOU-VATHI L, NAKOS-BIMPOS M, et al. The future of targeted gene-based treatment strategies and biomarkers in Parkinson's disease[J]. *Biomolecules*, 2020,10(6):912.  
 [11] SARDI S P, CEDARBAUM J M, BRUNDIN P. Targeted therapies for Parkinson's disease: From genetics to the clinic[J]. *Mov Disord*, 2018,33(5):684-696.  
 [12] HIPP M S, KASTURI P, HARTL F U. The proteostasis network and its decline in ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(7):421-435.  
 [13] WEINREB O, MANDEL S, YODIM M B H, et al. Targeting dysregulation of brain iron homeostasis in Parkinson's disease by iron chelators[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013,62:52-64.  
 [14] MA L, GHOLAM AZAD M, DHARMASIVAM M, et al. Parkinson's disease: Alterations in iron and redox biology as a key to unlock therapeutic strategies[J]. *Redox Biol*, 2021,41:101896.  
 [15] ZUCCA F A, SEGURA-AGUILAR J, FERRARI E, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2017,155:96-119.  
 [16] WARD R J, ZUCCA F A, DUYN J H, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2014,13(10):1045-1060.  
 [17] JASMIN M, AHN E H, VOUTILAINEN M H, et al. Netrin-1 and its receptor DCC modulate survival and death of dopamine neurons and Parkinson's disease features[J]. *EMBO J*, 2021,40(3):e105537.  
 [18] AHN E H, KANG S S, QI Q, et al. Netrin1 deficiency activates MST1 via UNC5B receptor, promoting dopaminergic apoptosis in Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020,117(39):24503-24513.

- [8] WANG D X, GUO Y D, ZHANG Y, et al. Epidemiology of acute kidney injury in patients with stroke: A retrospective analysis from the neurology ICU [J]. *Intern Emerg Med*, 2018,13(1):17-25.
- [9] COVIC A, SCHILLER A, MARDARE N G, et al. The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7):2228-2234.
- [10] ZORRILLA-VACA A, ZIAI W, CONNOLLY E S Jr, et al. Acute kidney injury following acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of prevalence rate and mortality risk[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018,45(1-2):1-9.
- [11] KHATRI M, HIMMELFARB J, ADAMS D, et al. Acute kidney injury is associated with increased hospital mortality after stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1):25-30.
- [12] MA S B, ZHAO H P, JI X M, et al. Peripheral to central: Organ interactions in stroke pathophysiology[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272:41-49.
- [13] SAEED F, ADIL M M, KHURSHEED F, et al. Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: Analysis of nationwide inpatient sample[J]. *Stroke*, 2014,45(5):1478-1480.
- [14] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,彭斌,等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018,51(9):666-682.
- [15] RILEY R D, ENSOR J, SNELL K I E, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model [J]. *BMJ*, 2020,368:m441.
- [16] KHAWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012,120(4):c179-c184.
- [17] CHANG-PANESSO M. Acute kidney injury and aging[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021,36(10):2997-3006.
- [18] CIARAMBINO T, CRISPINO P, GIORDANO M. Gender and renal insufficiency: Opportunities for their therapeutic management? [J]. *Cells*, 2022,11(23):3820.
- [19] JAMES M T, GRAMS M E, WOODWARD M, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015,66(4):602-612.
- [20] EJAZ A A, JOHNSON R J, SHIMADA M, et al. The role of uric acid in acute kidney injury[J]. *Nephron*, 2019,142(4):275-283.
- [21] TIBSHIRANI R. Regression shrinkage and selection via the lasso: A retrospective[J]. *J Royal Stat Soc Ser B Stat Methodol*, 2011,73(3):273-282.
- [22] DEMEL S L, GROSSMAN A W, KHOURY J C, et al. Association between acute kidney disease and intravenous dye administration in patients with acute stroke: A population-based study[J]. *Stroke*, 2017,48(4):835-839.
- [23] GUAN C, LI C Y, XU L Y, et al. Risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury: Development and validation of a perioperative predictive nomogram [J]. *J Nephrol*, 2019,32(6):937-945.
- [24] MIGLINAS M, CESNIENE U, JANUSAITE M M, et al. Cerebrovascular disease and cognition in chronic kidney disease patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020,7:96.
- [25] GRAMS M E, ESTRELLA M M, CORESH J, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(5):966-973.
- [26] PURI N, MOHEY V, SINGH M, et al. Dipyridamole attenuates ischemia reperfusion induced acute kidney injury through adenosinergic A1 and A2A receptor agonism in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2016,389(4):361-368.
- [27] KELLUM J A, SILEANU F E, MURUGAN R, et al. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015,26(9):2231-2238.
- [28] MANDURINO-MIRIZZI A, MUNAFÒ A, CRIMI G. Contrast-associated acute kidney injury[J]. *J Clin Med*, 2022,11(8):2167. (本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 128 页)

- [19] VARELA L, GARCIA-RENDUELES M E R. Oncogenic pathways in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3223.
- [20] EIRA J, SILVA C S, SOUSA M M, et al. The cytoskeleton as a novel therapeutic target for old neurodegenerative disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2016,141:61-82.
- [21] NAMME J N, BEPARI A K, TAKEBAYASHI H. Cofilin signaling in the CNS physiology and neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10727.
- [22] KOUNAKIS K, TAVERNARAKIS N. The cytoskeleton as a modulator of aging and neurodegeneration[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1178:227-245.
- [23] ALLEN S J, WATSON J J, SHOEMARK D K, et al. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration[J]. *Pharmacol Ther*, 2013,138(2):155-175.
- [24] WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. *Cell*, 2022,185(1):62-76.
- [25] YEH C H, BELLON M, NICOT C. FBXW7: A critical tumor suppressor of human cancers[J]. *Mol Cancer*, 2018,17(1):115.
- [26] FAN J Y, BELLON M, JU M Y, et al. Clinical significance of FBXW7 loss of function in human cancers[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):87.
- [27] TRIST B G, FIFITA J A, FRECKLETON S E, et al. Accumulation of dysfunctional SOD1 protein in Parkinson's disease is not associated with mutations in the SOD1 gene[J]. *Acta Neuropathol*, 2018,135(1):155-156.
- [28] LIU C L, FANG J J, LIU W K. Superoxide dismutase coding of gene polymorphisms associated with susceptibility to Parkinson's disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2019,18(3):299-303. (本文编辑 耿波 厉建强)