

应用生物信息学技术鉴定并验证绝经后骨质疏松症中靶点基因

李祖涛 阿布都艾尼·热吾提 车立新 徐江波 赵清斌

【摘要】 **目的** 应用生物信息学方法鉴定绝经后骨质疏松症的差异表达的基因并收集临床样本进行验证。**方法** 利用 GEO 数据库筛选绝经后骨质疏松症患者和健康对照组基因表达谱芯片。采用 GEO2R 筛选出差异表达的 miRNAs, 利用 miRDB、miRTarBase、Targetscan 在线数据库进行靶基因预测, 利用 DAVID 数据库对靶基因进行 GO 富集分析以及 KEGG 信号通路分析, 并利用 STRING 在线网站构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络并在 Cytoscape 软件中进行可视化。使用 MCODE 插件对 PPI 网络进行了模块分析, 使用 Hubba 插件以关联度 > 10 为标准筛选 Hub 基因。收集临床样本应用 qRT-PCR 和 Western blot 在基因和蛋白水平验证上述鉴定出的关键基因。**结果** 本研究共鉴定出 46 个差异表达的 miRNAs, 利用 miRDB、miRTarBase、Targetscan 在线数据库进行靶基因预测, 并对预测的结果进行多个数据库的筛选、并取交集, 最终挑选出三个数据库共筛选出的靶基因 97 个。经过 GO、KEGG 富集分析, 观察到差异表达的基因在生物学过程中主要富集在横纹肌调控; 在细胞定位中, 基因主要富集在细胞质和核质中; 分子功能上看, 基因主要集中转录共激活因子结合; 在信号通路方面基因主要富集在 FoxO 信号通路等。利用 STRING 在线网站构建 PPI 网络并在 Cytoscape 软件中进行可视化, 得出 PPI 网络中的 Hub 基因分别为: CCND1、FOSL1、JUNB、IGF1R、BTG2 等。用 qRT-PCR 和 Western blot 方法验证临床样本中上述鉴定出的基因, 其中: BTG2、CCND1、JUNB、IGF1R 在骨质疏松组表达增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 FOSL1 表达两组无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 本研究应用生物信息学方法鉴定得出了差异表达的关键基因并收集临床样本进行验证, 有助于探索绝经后骨质疏松症新的诊断和治疗靶点, 为研究绝经后骨质疏松症的临床诊断和治疗提供新的切入点。

【关键词】 绝经后骨质疏松; 微小核糖核苷酸; 生物信息学

Identification and validation of target genes in postmenopausal osteoporosis based on bioinformatics technology Li Zutao, Abuduaini·ReWT, Che Lixin, Xu Jiangbo, Zhao Qingbin. Department of Orthopedics, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Zhao Qingbin, Email: 609966202@qq.com

【Abstract】 **Objective** The differentially expressed genes of postmenopausal osteoporosis were identified by bioinformatics and clinical samples were collected for verification. **Methods** The gene expression microarray of postmenopausal osteoporosis patients and healthy controls was screened by GEO database; the differentially expressed miRNAs was screened by GEO2R, and the target genes were predicted by miRDB, miRTarBase and Targetscan online databases; the target genes were analyzed by GO enrichment analysis and KEGG signal pathway analysis by DAVID database; protein-protein interaction (PPI) network was constructed by STRING online website and visualized in Cytoscape software. The MCODE plug-in was used to analyze the PPI network, and the Hubba plug-in was used to screen the Hub gene with the correlation degree > 10 as the standard. Collect clinical samples and use qRT-PCR and Western blot to verify the key genes identified above at gene and protein level. **Results** In this study, 46 differentially expressed miRNAs were identified, and the target genes were predicted by miRDB, miRTarBase and Targetscan online databases. The predicted results were screened and intersected by multiple databases, and 97 target genes were selected from

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2025.04.001

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C106)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院骨科中心创伤病区

通信作者: 赵清斌, Email: 609966202@qq.com

the three databases. Through GO and KEGG enrichment analysis, it was observed that differentially expressed genes were mainly enriched in striated muscle regulation in biological process; in Cellular Component, genes were mainly enriched in cytoplasm and nucleus; in terms of molecular function, genes were mainly concentrated in transcriptional coactivator binding; in signal pathway, genes were mainly enriched in FoxO signal pathway and so on. Using STRING online website to build PPI network and visualization in Cytoscape software, it is concluded that the Hub genes in PPI network are CCND1, FOSL1, JUNB, IGF1R, BTG2 and so on. QRT-PCR and Westernblot methods were used to verify the above identified genes in clinical samples. Among them, the expression of BTG2, CCND1, JUNB and IGF1R in osteoporosis group was significantly higher than that in osteoporosis group, but there was no significant difference in FOSL1 expression between the two groups. **Conclusions** In this study, the differentially expressed key genes were identified by bioinformatics methods and clinical samples were collected for verification, which is helpful to explore new targets for diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. It provides a new starting point for the clinical diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.

【Key words】 Postmenopausal osteoporosis; Micro-ribonucleic acid; Bioinformatics

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是一种与女性雌激素水平降低相关的慢性全身代谢性疾病。症状的特点是患者的骨骼变薄,骨折风险增加,骨折的好发部位主要为髋部、腕部和椎体^[1]。骨质疏松性骨折不仅会给患者带来巨大的痛苦和经济负担,其较高的致残率、致死率也给一个国家的公共卫生系统带来巨大压力。此外,骨质疏松性骨折导致的压疮、坠积性肺炎和肺栓塞等并发症,可导致近30%的患者在确诊后一年内死亡^[2]。随着世界各地预期寿命的增加,人们已经注意到,这种与年龄相关的疾病的影响将继续扩大。例如,据统计,目前美国50岁以上的人口已增加到1.2亿,其中超过300万人患有不同程度的骨质疏松性骨折。这意味着,仅在美国治疗这种疾病的费用就将接近250亿美元/每年^[3]。1994年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定了通过骨密度(bone mineral density, BMD)测试来确定骨质疏松症的诊断标准: BMD<-2.5可以诊断为骨质疏松症; BMD在-1和-2.5之间,诊断为骨量减低。然而,随着对骨质疏松症的最新研究,人们注意到BMD测定是一个有限的临床诊断指标,因为确定骨质疏松症需要对患者的骨折风险进行全面评估。目前有几种骨折风险评估工具,包括骨折风险评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)、Garvan骨折风险计算器和QFractureScores-2016^[4-5]。这些工具与骨密度测定一起使用时,这些工具可以帮助计算更准确的总体骨折风险。然而,作为一个全球性的问题,目前仍然缺乏有效的诊断工具和治疗手段。

MicroRNA(miRNA)是一种短的(约18-22个核

苷酸)、内源性、非编码单链RNA分子,其通过mRNA降解或抑制mRNA翻译来负调控基因表达^[6]。研究表明miRNA在绝经后骨质疏松症的发生、发展过程中扮演者重要的角色。在过去的20年里,由于高通量测序技术的普及应用和生物信息学技术的快速发展,基于测序技术的研究方法逐渐完善,诸多疾病的基因数据库信息日渐丰富^[7],但目前国内关于PMOP的miRNA生物信息学研究报道仍有待深入。本研究通过生物信息学分析,通过筛选其中差异表达的miRNA,通过在线数据库预测靶基因,并收集临床样本进行验证,旨在为PMOP的诊断和治疗寻找潜在的新靶点。

材料和方法

一、数据来源

从基因表达数据库 GEO (www.ncbi.nlm.nih.gov/geo) 筛选并确定两个基因表达谱数据集 GSE93883 和 GSE74209。数据集 GSE93883 基于 GPL18058 平台、Exiqon miRCURY LNA microRNA 阵列,包括椎骨骨折的骨质疏松症患者、未骨折的骨质疏松症患者以及非骨质疏松症患者各 6 例 miRNA 样本库; GSE74209, 基于 GPL20999 平台 miRCURY LNA microRNA 阵列,包括 6 例因骨质疏松性骨折和 6 例无骨质疏松症接受髋关节置换的女性新鲜股骨颈小梁骨中提取总 RNA。

二、数据处理

使用 GEO 的交互式网络工具 GEO2R 分析微阵列数据,设置检验统计 $P < 0.05$ 、差异倍数 (fold-

change, FC)的对数绝对值 $|\log FC| > 1$ 为筛选条件,从中选择差异表达的miRNA (differentially expressed miRNAs, DE miRNAs)。识别两个数据集 GSE93883 和 GSE74209 的共差异表达差异 DE miRNAs, 并取交集,获得骨质疏松组与对照组差异表达的miRNAs。

三、靶标基因预测

使用在线miRNA靶标基因预测工具 miRDB、miTarBase、Targetscan 三个在线工具预测miRNA下游靶基因,进行多重数据库的miRNA共筛选,取交集后获得其中共有的靶标基因,增加靶基因预测的置信度。

四、靶基因生物信息学富集分析

基因本体(Gene Ontology, GO)资源是世界上关于基因和基因产物(蛋白质和非编码RNA)功能的最全面的信息来源^[8],京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)是一个广泛使用的存储有关基因组,生物途径,疾病和药物等信息的数据库,通过信号通路分析差异表达基因的生物学功能,评价生物通路或共调控基因集水平上的基因表达变化^[9],以上两种方法是目前生物信息学研究中最为广泛的两种途径。本研究使用在线数据 DAVID (Bioinformatics Resources 6.8 <https://david.ncifcrf.gov>)^[10]对靶基因进行 GO 与 KEGG 富集分析。

五、构建蛋白质互作网络(PPI)和筛选 Hub 基因并进行实验验证

为了进一步研究绝经后骨质疏松症患者中差异表达的DEG的生物学功能,利用互作基因检索工具 STRINE(版本 12.0)(STRING; <http://string-db.org>)^[11]数据库建立了PPI网络(以交互作用得分0.4为截断值)。随后,使用Cytoscape软件中的分子复合物检测(MCODE),对PPI网络中的模块进行筛选,要求 MCODE 评分 > 3 ,节点数 > 4 。用 CytoHubba 插件、以关联度 > 10 为标准筛选 Hub 基因^[12]。为了验证生物信息学分析的结果,我们搜集2022年1月至10月新疆维吾尔自治区人民医院收治的人工髋关节置换患者12例,其中6例绝经后骨质疏松患者(OP组:术前测骨密度T值小于-2.5)和6例健康对照组患者(NC组:术前测骨密度T值大于-1),收集两组患者的股骨头组织标本,采用qRT-PCR和Western blot检测方法对生信分析结果进行基因和蛋白水平的验证。本研究通过新疆维吾尔自治区人民医院医学伦

理委员会审查批准(伦理批件号:KY2019051524)。所用患者和参与者均签署本研究的书面知情同意书。

六、统计学方法

使用 SPSS 23.0 (IBM, 美国)对实验数据进行统计分析,qRT-PCR 和 WB 结果均为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 student *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、鉴定差异表达的miRNA

利用 GEO 数据库在线软件工具 GEO2R 进行基因芯片分析筛选两个数据集 GSE93883 和 GSE74209 共差异表达差异的 DE miRNAs, 并取交集,获得骨质疏松组与对照组差异表达的 DE miRNAs。分别以下图1火山图和图2韦恩图进行显示。

二、DE miRNAs 预测靶基因

运用 miRDB、Targetscan、miTarBase 三个不同的 miRNA 在线靶基因预测工具进行 DE miRNA 靶基因预测,并对预测的结果进行筛选,确定其中共同预测到的靶基因,最终挑选出3个数据库共筛选出的

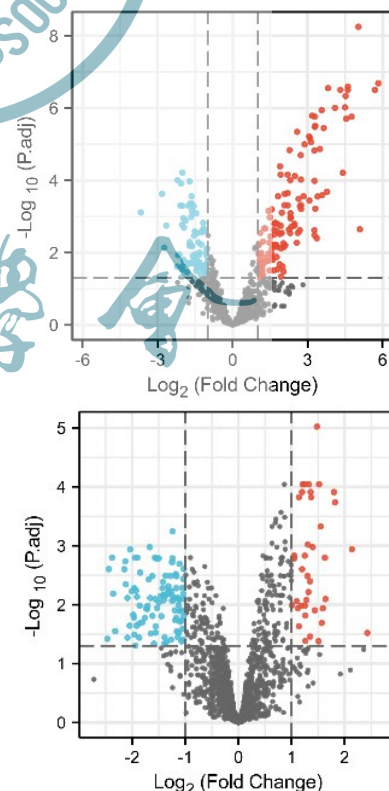


图1 用火山图显示 GSE93883 和 GSE74209 两个数据集中差异表达差异的miRNAs

靶基因97个。详见下图3。

三、GO-KEGG 富集分析

将以上三个数据库共同筛选出的97个靶基因导入DAVID在线分析工具,物种选择“Homo sapiens”,经过GO-KEGG富集分析,观察到差异表达的基因在生物学过程方面主要富集在横纹肌调控;在细胞定位中,基因主要富集在细胞质中;分子功能上看,基因主要集中转录共激活因子结合;在信号通路方面基因主要富集在FoxO信号通路等。详见下图4。

四、Hub基因的筛选

将获得的靶基因上传至STRING在线网站进行靶标基因蛋白互作分析,并使用Cyto scape软件进行蛋白互作网络构建,将所有节点按照关联度的大小着色从而更直观地发现网络中的主要基因。使用Cyto scape中的插件cyto Hubba以MCC算法标准进行hub gene的挖掘,按MCC结果打分降序排列,取TOP5的节点作为hub节点。这些基因分别为BTG2、FOSL1、CCND1、BTG2、IGF1R(图5)。为了验证生物信息学分析的结果,我们收集了本单位的

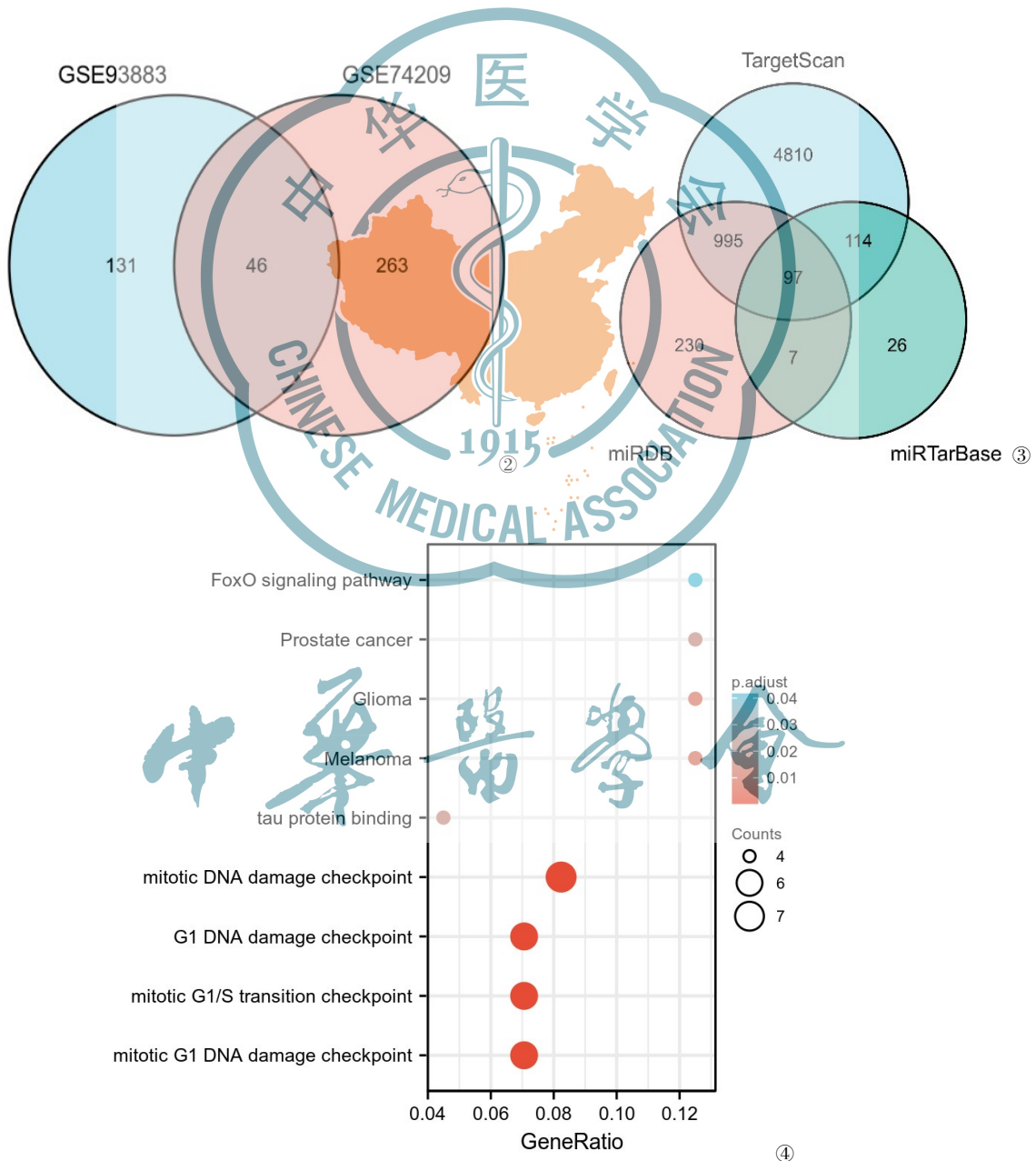


图2 用韦恩图显示两个数据集中共同表达差异的miRNA 图3 用韦恩图显示三个不同在线网站预测DEmiRNA的靶基因 图4 差异基因的GO富集分析

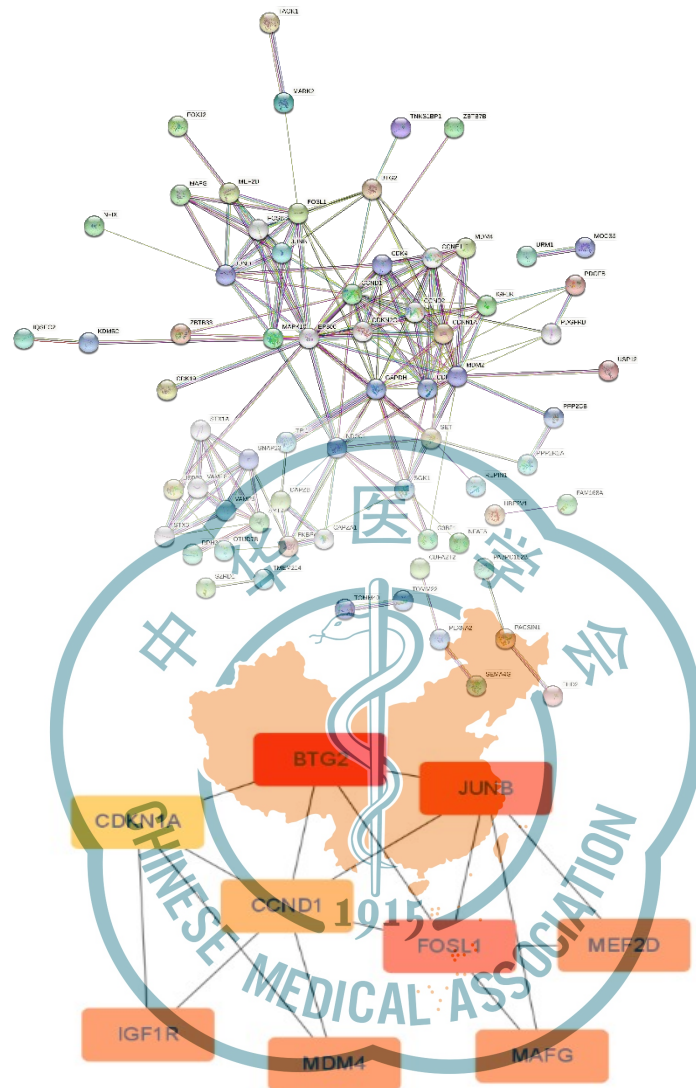


图5 使用Cytoscape软件构建差异基因的互作网络

临床样本进行实验验证,采用qRT-PCR和Western-blot检测方法对生信分析结果进行了基因和蛋白水平的验证结果如图6、7所示,其中BTG2、CCND1、JUNB、IGF1R与生信分析结果一致,骨质疏松组与健康对照组存在表达差异($P < 0.05$),而FOSL1两组表达无统计学差异($P > 0.05$)。

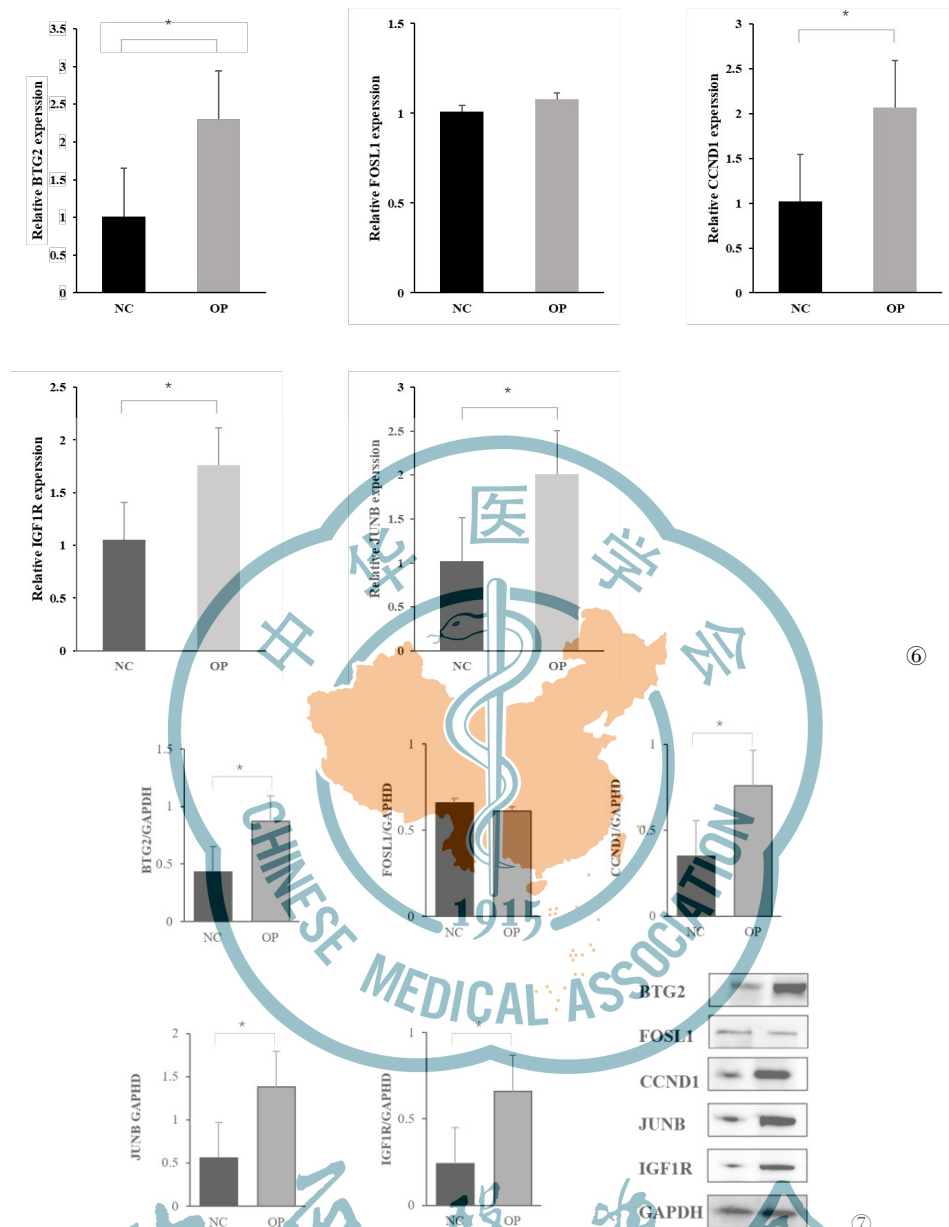
讨 论

一、绝经后骨质疏松目前全球诊疗现状

绝经后骨质疏松症是一种与雌激素水平降低有关的慢性、全身代谢性疾病,这种疾病的症状特征是骨代谢失衡,可能与遗传、环境等因素有关。根据世界卫生组织根据骨密度值的测量将骨密度T值低于-2.5定义为骨质疏松;T值在-1.0~2.5之间定义为

骨量减少。T值评分在-1.0或以上定义为骨密度正常;约半数的50岁以上的女性会在一生中经历骨质疏松性骨折^[12]。

目前骨质疏松的药物治疗主要集中在以下几种:双膦酸盐类,作为一种抗吸收药物,其代表药物为阿仑膦酸钠和唑来膦酸,文献报道规范应用可以减少47%的脊椎骨折和51%的髌部骨折,其作用机理是抑制破骨细胞活化因子受体,但停药后破骨细胞介导的骨吸收明显反弹,所以目前临床上建议准备停药的患者在6个月内改用其他抗吸收治疗,但疗效尚不清楚^[13];口服或外用雌激素的药物治疗在骨骼中具有抗吸收和合成代谢的作用,但由于其他非骨骼问题,雌激素用于预防和治疗骨质疏松症的使用量大幅下降;骨合成代谢药,如特立帕肽,可有效增加骨量(腰椎骨密度增加9%;股骨颈骨密



注：“*”代表 $P < 0.05$

图6 应用qRT-PCR对鉴定的Hub基因进行基因水平的验证 图7 应用Western blot对鉴定的Hub基因进行蛋白表达水平的验证

度增加3%),降低骨折发生率(脊椎骨折减少63%;非脊椎骨折减少53%)。这些药物为抗骨质疏松治疗提供了多种治疗选择^[14]。近年来,对绝经后骨质疏松症细胞和分子机制的研究发现,大量RNA和蛋白与绝经后骨质疏松症的发生发展有关^[15]。因此,有必要进一步探索绝经后骨质疏松症基因水平的差异,并探讨其相互作用的分子机制。

二、生物信息学技术在本疾病诊疗过程的应用

探索和研究骨质疏松症的发病的分子机制有助于对该病的诊断、治疗和预后提供客观依据。近年

来,随着生物信息学技术的快速发展和高通量测序技术普及应用,人类对绝经后骨质疏松症的研究逐渐深入到细胞和分子水平,现有研究已经发现大量基因和蛋白与绝经后骨质疏松症的发生发展有关^[16-18]。通过现有的测序技术和生物信息学方法使得临床医生和科研工作者从微观的细胞、分子水平认知该疾病成为可能,且为探索该疾病新的诊断和治疗靶点提供了一定程度的客观依据^[19]。近期的研究发现miRNA在生物体内广泛参与各种生物学过程,其表达水平的高低影响着许多疾病的发生发展过程,

其中在人类更是参与了约半数以上的基因转录和翻译过程^[20-22]。对PMOP差异表达基因探索及其相互作用的分子机制的研究仍是目前的研究热点和难题。

本研究运用现代生物信息学技术,从GEO数据库中筛选出OP的miRNA测序数据集(GSE93883、GSE74209)进行数据挖掘,获得OP与健康对照组的DEmiRNAs,并应用多个在线数据库预测DEmiRNAs调控的靶基因,随后运用David在线数据库进行富集分析结果显示,信号通路方面基因主要富集在FoxO信号通路等。FoxO作为转录因子信号通路,是调控细胞凋亡的重要通路,而细胞凋亡目前已经被证实参与骨质疏松的发生和发展,且该信号通路上游由多种信号通路参与调控,其中:PI3K/AKT信号通路激活后可上调成骨细胞ALP、BMP2等的表达,促进成骨细胞增殖分化^[23-24]。创建PPI网络后,我们确定相关系数前5的HUB基因是BTG2、FOSL1、CCND1、JUNB、IGF1R。其中:BTG2是肿瘤抑制因子之一,目前报导其参与多种肿瘤的抑制和增殖过程,也有文献报导BTG2可调控小鼠椎体的成骨分化,提示该基因可能参与骨质疏松进展^[25];FOSL1基因的显著上调可能表明典型的Wnt信号通路被激活,进而影响骨髓间充质干细胞的成骨作用、成骨细胞的增殖和分化以及破骨细胞的生成等,参与骨质疏松的调节^[26];CCND1可以被MiR-23b-3靶向调节进而在MC3T3-E1细胞周期、增殖、凋亡和分化中发挥作用,细胞凋亡和分化异常会导致骨质疏松症已被多项研究证实^[27];JunB表达可以负调节BMP9诱导的间充质祖细胞成骨分化,参与调控骨质疏松进展^[28];IGF1R是一种跨膜酪氨酸激酶,经常被肿瘤过度表达,并介导增殖和凋亡保护,最新项研究发现,IPRN可以通过靶向EGFR, AKT1, SRC, CCND1, ESR1 (ER- α), AR, PGR, BRCA1, PTGS2和IGF1R来抵抗绝经后骨质疏松^[29]。我们进一步收集了临床样本对上述分析得出的Hub基因进行了qRT-PCR和Western blotting验证,得到了与生信分析类似的结果。

三、本研究的不足之处

研究的不足之处:第一,仅从数据库中两个基因芯片数据集进行筛选并确定差异表达的miRNA,缺乏自己的临床样本测序数据验证;第二,因研究条件限制,本研究未能深入验证干预Hub基因的表达对下游骨量表达的影响,拟在后续研究中通过应用基因编辑技术进一步验证Hub基因调控下游骨量表

达的必要性。

综上,本研究通过生物信息学方法确定了PMOP患者与健康对照组差异表达的基因,富集分析了差异基因的信号通路,并确定其中的Hub基因及相关重要网络模块,其中Hub基因的发现为研究人员确定绝经后骨质疏松的分子机制提供线索,其中某些基因可能成为未来诊断和治疗绝经后骨质疏松症的新的诊断标志物和治疗靶点,为临床上对绝经后骨质疏松症诊断和治疗提供了一定的参考意义。

参考文献

- Lewiecki EM, Romosozumab, clinical trials, and real-world care of patients with osteoporosis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 974.
- US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA* 2018, 319: 2521-2531.
- 许航,崔宇韬,任广凯,等.骨质疏松症关键基因的筛选及生物信息学分析[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2023, 09(1): 18-22.
- 魏群,赵杭,赵静,等.脑卒中和骨质疏松症相关关键基因的生物信息学分析[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2021, 07(6): 364-371.
- Yang TL, Shen H, Liu AQ, et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 91-103.
- Al-Barghouti BM, Farber CR. Dissecting the genetics of osteoporosis using systems approaches [J]. *Trends Genet*, 2019, 35(1): 55-67.
- 王燕,李文静,吕红芝,等.骨质疏松骨折临床预测模型的建立与评价[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2022, 08(6): 350-360.
- The Gene Ontology Consortium. Expansion of the gene ontology knowledgebase and resources [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D331-D338.
- Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 27-30.
- Xie C, Mao XZ, Huang JJ, et al. KOBAS 2.0: a web server for annotation and identification of enriched pathways and diseases [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Web Server issue): W316-W322.
- Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): 808-815.
- Lewiecki EM. Romosozumab, clinical trials, and realworld care of patients with osteoporosis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 974.
- Stupski W, Jawień P, Nowak B. Botanicals in postmenopausal osteoporosis [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1609.
- Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(6): 101551.
- Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 167-178.
- Lin KM, Lu CL, Hung KC, et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2111.

- 17 Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- 18 Lu SY, Wang CY, Jin Y, et al. The osteogenesis-promoting effects of alpha-lipoic acid against glucocorticoid-induced osteoporosis through the NOX4, NF-kappaB, JNK and PI3K/AKT pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3331.
- 19 Sun WC, Li YT, Wei SZ. miR-4262 regulates chondrocyte viability, apoptosis, autophagy by targeting SIRT1 and activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats with osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 1119-1128.
- 20 Compston JE, MR McClung, WD Leslie. Osteoporosis [J]. *Lancet*, 2019. 393(10169): 364-376.
- 21 Cheng JL, Zhao XY, Liu J, et al. Bioinformatic analysis of transcriptomic data reveals novel key genes regulating osteogenic differentiation of human adipose stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 1705629.
- 22 Bilani N, Elson L, Szuchan C, et al. Newly-identified Pathways Relating Vitamin D to Carcinogenesis: A Review [J]. *In Vivo*, 2021, 35(3): 1345-1354.
- 23 Xu JW, Chen KL, Zhao F, et al. Association between vitamin D/Calcium intake and 25-hydroxyvitamin D and risk of ovarian cancer: a dose-response relationship meta-analysis [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2021, 75(3): 417-429.
- 24 Saul D, Drake MT. Update on approved osteoporosis therapies including combination and sequential use of agents [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 179-191.
- 25 Tijchon E, van Ingen Schenau D, van Opzeeland F, et al. Targeted deletion of Btg1 and Btg2 results in homeotic transformation of the axial skeleton [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131481.
- 26 Yang Y, Lu TT, Li ZM, et al. FGFR1 regulates proliferation and metastasis by targeting CCND1 in FGFR1 amplified lung cancer [J]. *Cell Adh Migr*, 2020, 14(1): 82-95.
- 27 Vallejo A, Erice O, Entrialgo-Cadierno R, et al. FOSL1 promotes cholangiocarcinoma via transcriptional effectors that could be therapeutically targeted [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 363-376.
- 28 Fu F, Wang L. Molecular cloning, characterization of JunB in *Schizothorax prenanti* and its roles in responding to *Aeromonas hydrophila* infection [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 2788-2794.
- 29 Li H, Wang CY, Jin Y, et al. Anti-Postmenopausal osteoporosis effects of isopsoralen: a bioinformatics-integrated experimental study [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(1): 231-251.

(收稿日期: 2024-02-16)

(本文编辑: 吕红芝)

李祖涛, 阿布都艾尼·热吾提, 车立新, 等. 应用生物信息学技术鉴定并验证绝经后骨质疏松症中靶点基因 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2025, 11(4): 193-200.

中华医学会