

脑卒中和骨质疏松症相关关键基因的生物信息学分析

魏群¹ 赵杭² 赵静³ 吴永强² 任静⁴ 侯慧玉¹ 杭景仙¹ 宋艳梅¹ 张伟²

【摘要】目的 通过生物信息学方法分析脑卒中和骨质疏松症之间发生发展相关的差异基因与调控信号通路。**方法** 分别检索美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 公共基因芯片数据平台 (GEO) 数据库中脑卒中和骨质疏松症表达基因的芯片数据, 并按照纳入标准筛选芯片样本。对数据进行汇总, 运用 R 语言和 GEO2R 在线工具获取矫正后差异基因表达水平的标准化数据。借助基因本体论数据库、京都基因和基因组数据库 (KEGG)、WikiPathways、Reactome 数据库、基因/蛋白质相互作用关系检索工具、R 语言、Cytoscape 分析软件及 Metascape 等数据库和分析工具, 进行差异表达基因分析、功能注释和富集分析。**结果** 筛选出与脑卒中和骨质疏松症二者均相关的 72 个 DEGs, GO 分析显示 DEGs 生物学功能主要涉及干细胞分化过程的负向调控, KEGG、WikiPathways、Reactome 等数据库显示 DEGs 主要参与免疫系统中的细胞因子信号转导等信号通路。蛋白质相互作用网络筛选出 SMARCA4、SMARCA2、SMC1A、MSL3、CBX5、NFKB2、HIRA、CASP1、VCP 和 CD86 共 10 个关键基因。**结论** 采用生物信息学技术筛选出与脑卒中骨质疏松患者发病相关的 DEGs 主要参与免疫系统中的细胞因子信号转导等信号通路, 为进一步探讨二者发生发展的关联及其分子机制提供新的研究线索及方向。

【关键词】 脑卒中; 骨质疏松; 差异基因表达; 生物信息学

Bioinformatics analysis of key differential expressed genes related to stroke and osteoporosis Wei Qun¹, Zhao Hang², Zhao Jing³, Wu Yongqiang², Ren Jing⁴, Hou Huiyu¹, Hang Jingxian¹, Song Yanmei¹, Zhang Wei². ¹Department of Hospital Infection Control/ Department of Public Health, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; ²Center of Metabolic Diseases and Tumor Research, Hebei Key Laboratory of kidney disease, Department of Pathology, Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050017, China; ³Department of Chinese Medicine and Pharmacology, College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050017, China; ⁴Hebei Blood Center, Shijiazhuang 050000, China
Corresponding author: Zhang Wei, Email: zwbl201309@126.com

【Abstract】Objective To analyse the key differential expressed genes and regulatory signaling pathways between stroke and osteoporosis by bioinformatics methods. **Methods** The microarray data of stroke and osteoporosis genes were retrieved from the GEO database of the National Center for Biotechnology Information (NCBI), and the microarray samples were screened according to the inclusion criteria. The data were aggregated and were normalized before analysis by the R language and the GEO2R online tool to obtain differential expressed genes between patients and controls. Then, the Gene Ontology database, Kyoto Gene and Genome Database (KEGG), WikiPathways, Reactome database, gene/protein interaction retrieval tool, R language, Cytoscape analysis software and Metascape databases and analysis tools were used to perform differentially expressed gene analysis, functional annotation, and enrichment analysis. **Results** A total of 72 DEGs associated with both stroke and osteoporosis were screened out. GO analysis showed that the biological function of DEGs was mainly involved in the negative regulation of stem cell differentiation. KEGG,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2021.06.008

基金项目: 国家自然科学基金(81800623); 河北省自然科学基金(H2021206127); 河北省卫健委重点科技研究计划(20180044); 河北省高等学校科学技术研究项目(QN2021097)

作者单位: 050051 石家庄, 河北省人民医院 医院感染管理科/公共卫生科¹; 050017 石家庄, 河北医科大学 病理教研室 河北省肾脏病重点实验室 代谢性疾病与肿瘤研究中心²; 050017 石家庄, 河北医科大学 中西医结合学院 中药与中药药理教研室³; 050000 石家庄, 河北省血液中心⁴

通信作者: 张伟, Email: zwbl201309@126.com

WikiPathways, Reactome and other databases show that DEGs is mainly enriched in cytokine signal transductions and other signaling pathways in the immune system. Ten key genes, SMARCA4, SMARCA2, SMC1A, MSL3, CBX5, NFKB2, HIRA, CASP1, VCP and CD86, were screened by protein interaction network. **Conclusion** The DEGs screened by bioinformatics technology, which related to the pathogenesis of stroke patients and osteoporosis, mainly involved in cytokine signaling in immune system, providing new research clues and directions for further exploring the correlation between the occurrence and development of the two and their molecular mechanism.

【Key words】 Stroke; Osteoporosis; Differential gene expression; Bioinformatics

脑卒中(Stroke),又称为脑血管意外或脑中风,是以脑组织缺血或出血性损伤症状为主要临床表现的一组急性脑血管病^[1],具有发病率高、致残率高、死亡率高和复发率高的特点。据2016年全球疾病负担研究估计,中国是全球卒中终生风险最高的国家,从25岁起,卒中的终生风险高达39.3%^[2]。2018年数据显示,我国居民脑卒中死亡率为149.49/10万(死亡人数约157万人)^[3-4],占总死亡人数的22.33%,每5位死者中至少有1人死于脑卒中。在所有死亡原因中,脑卒中位列恶性肿瘤和心脏病之后,位列我国居民死因第三位^[3-4]。随着我国人口老龄化的加剧,我国脑卒中发生率正在以每年8.7%的速度增加^[5],带病生存的脑卒中患者在我国已多达1300万,卒中已成为造成致残、过早死亡和疾病负担的首位原因。

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征的全身性骨病,导致骨脆性增加和骨折风险^[6-7]。在世界范围内,骨质疏松症导致超过890万例骨折,大约每3秒就会发生1例骨质疏松性骨折^[8-10]。中老年人群发生脑卒中后,很快即可出现明显骨吸收增加,骨密度下降,继发出骨质疏松^[11-12]。此外,近年来越来越多的研究发现骨质疏松反过来也可能与脑卒中的发生存在重要关联^[13]。有研究显示有骨质疏松病史的患者发生脑卒中的风险显著高于没有骨质疏松病史者^[14],骨质疏松也可能是脑白质改变和沉默型脑梗死的一个独立危险因素^[12,15]。提示两者可能互为因果,然而二者间是否存在基因水平的关联目前仍不十分清楚。

本研究通过对基因芯片公共数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中收录的脑卒中和骨质疏松症及其对照人群两组外周血基因芯片数据资料进行生物信息学分析,研究共同影响脑卒中和骨质疏松症的关键基因及其分子网络,探讨可能涉及的分子生物学功能,为揭示二者潜在的关联及其分子机制提供一定的理论参考依据。

材料与方法

一、数据来源

GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)在线检索人类基因芯片样本,分别检索以“Stroke”和“Osteoporosis”为检索策略,满足以下纳入标准:(1)脑卒中诊断及骨质疏松症诊断分别符合国际诊断标准;(2)样本包含卒中或是骨质疏松症患者和对照健康人群血液中提取的RNA检测数据;(3)患者与对照组样本量为数据库中样本量较大,且具有可重复性。获得GSE58294和GSE56815两个数据集,二者均为mRNA基因芯片数据集,其中GSE58294芯片数据集包括69例脑卒中患者(心源性卒中)和23例健康对照。GSE56815芯片数据集包括40例低骨密度患者即骨质疏松症患者和40例高骨密度组即健康对照。

二、数据的处理与差异基因(differentially expressed genes, DEGs)筛选

采用R语言对芯片进行分析,读取下载矩阵文件,使用limma包分析数据,并运用GEO2R在线工具(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)分析上述两个数据集的差异表达基因,数据标准化后,设置筛选条件为脑卒中较健康对照人群log2基因表达差异倍数(fold change, FC)绝对值>0.5, adj. $P < 0.05$;骨质疏松症较健康对照人群log2FC绝对值>0.1, adj. $P < 0.05$,确定差异表达基因。对两个数据集获得的差异表达基因分别绘制火山图,并对两个数据集筛选得到的差异表达共同上调或是共同下调基因进行取交集,运用“VennDiagram”R语言包绘制韦恩图。

三、共同的差异表达基因的GO(gene ontology, GO)富集及(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路富集分析

对上述共同的差异表达基因,运用Metascape在线数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/>)

step1)进行GO富集分析,分别按照生物进程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)对基因进行注释和分类,同时进行KEGG、WikiPathways、Reactome、Hallmark Gene Sets等信号通路的富集分析,用以发现可能涉及的生物学通路,以调整后 $P < 0.05$ 为阈值筛选差异基因的主要富集功能和通路。

四、共同的差异表达基因的蛋白互作网络分析(PPI)网络构建和关键基因筛选

采用STRING在线数据库(<https://string-db.org/>)对共同的差异表达基因进行蛋白质相互作用网络的分析^[14],并将所得结果导入Cytoscape软件,进行可视化和关联性分析,运用分子复合物检测(molecular complex detection, MCODE)插件挖掘PPI网络中连接最为紧密的集簇,此外应用cytoHubba插件筛选出PPI网络中处于关键位置的前10个基因。

结 果

一、差异表达基因筛选结果

基因表达芯片GSE58294和GSE56815应用R语言及GEO2R在线工具分析后,在脑卒中和骨质疏松症人群分别较健康对照人群筛选出有意义的差异

表达基因(校正后 $P < 0.05$),在火山图用不同颜色进行展示,表达下调的基因标注为蓝色,表达上调的基因标注为红色(图1~2)。根据筛选条件,在脑卒中和骨质疏松症人群分别较健康对照人群筛选出4 311和525个差异表达基因,将脑卒中和骨质疏松症人群中筛选出的DEGs绘制韦恩图,共有140个基因为2种疾病共有的DEGs,其中共同上调的基因有37个,共同下调的基因有35个(图3~4)。

二、脑卒中和骨质疏松症相关的共同差异表达基因的GO及KEGG等信号通路富集分析

运用Metascope在线数据库对筛选得到共同上调和下调的差异表达基因(共72个)进行背景为Homo sapiens的富集分析,得到关于GO的富集信息。差异基因富集到的“生物进程”主要参与干细胞分化过程的负向调控,包含4个基因;在“细胞组成”方面,差异基因主要富集在晚期内涵体,包含5个基因;而“分子功能”方面,则提示差异基因主要与转录因子结合相关,包含10个基因。

信号通路富集分析结果:Reactome数据库显示差异基因主要与免疫系统中的细胞因子信号转导有关,包含14个基因;CORUM数据库显示主要与WINAC复合体形成有关,包含3个基因;WikiPathways显示与GABP α/β 复合物对造血干细胞基因的调控

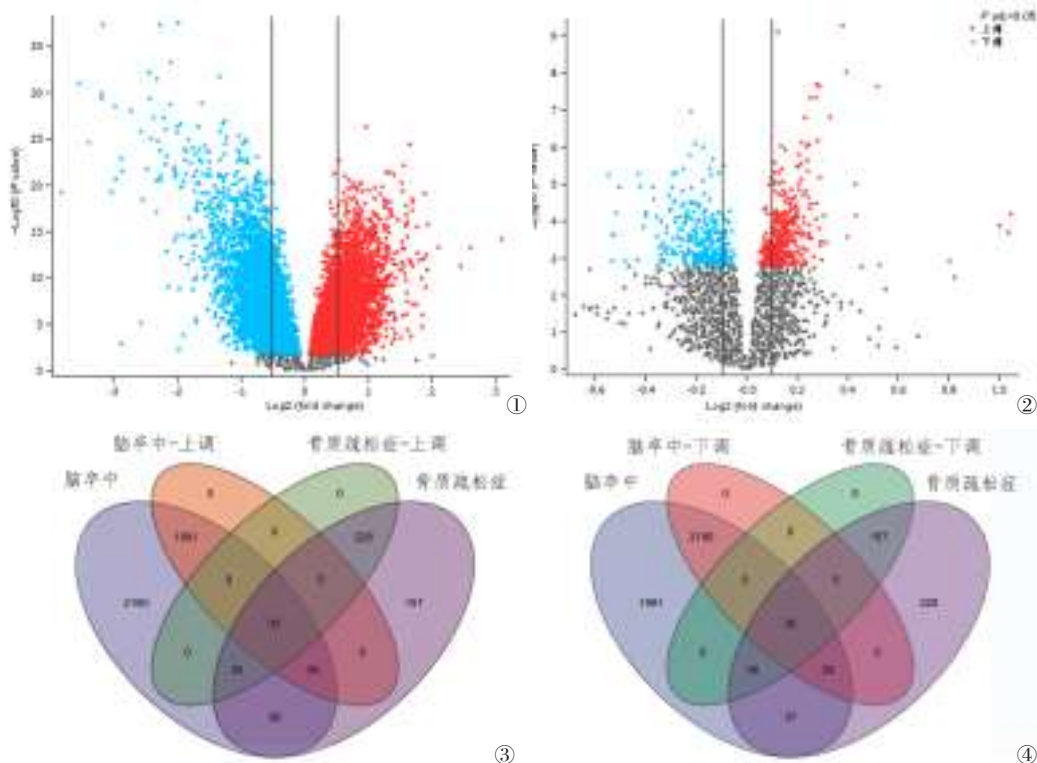


图1~4 芯片数据集差异表达火山图和韦恩图。图1~2 GSE58294和GSE56815芯片差异表达基因的火山图;图3~4 两组芯片共同表达上调和共同表达下调差异基因韦恩图

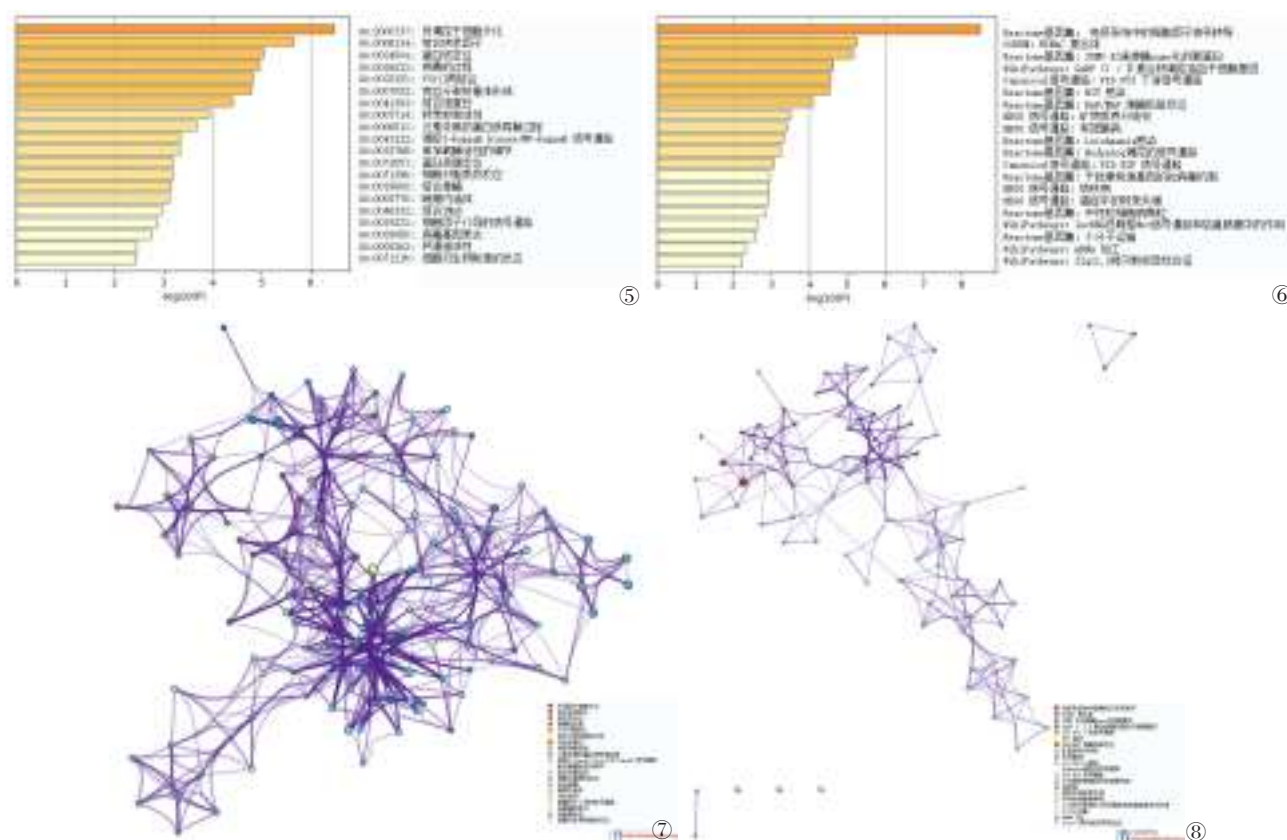


图5~8 差异表达基因GO和KEGG等数据库富集分析结果。图5、7 差异表达基因GO富集分析;图6、8 KEGG等数据库富集分析

有关,包含3个基因;Canonical Pathways显示与PID-P53下游信号通路有关,包含5个基因;KEGG Pathway显示与矿物质吸收等有关,包含3个基因。详见图5~8及表1、2。

三、共同差异表达基因的PPI网络分析结果

运用STRING在线数据库对共同差异表达基因进行蛋白互作网络构建。得到的PPI网络由72个节点蛋白以及相互作用关系线构成(enrichment P=0.00654),并将得到的结果导入Cytoscape软件对蛋白互作网络进行可视化分析与筛选,见图9,黄色代表表达下调的基因。利用MCODE插件对蛋白分子,以默认参数Node Score Cutoff为0.2, K-core为2, Max. Depth为100进行聚类关联分析,得到3个得分较高的Cluster,分别是Cluster1(10个节点,得分6,图10), Cluster 2(6个节点,得分4,图11), Cluster 3(8个节点,得分3.14,图12)。通过cytoHubba插件按照MCC为标准,最终筛选出处于关键位置的10个基因,分别为SMARCA4、SMARCA2、SMC1A、MSL3、CBX5、NF-KB2、HIRA、CASP1、VCP、CD86 10个关键基因(图13)。

讨 论

一、DEGs富集信号通路在脑卒中和骨质疏松症发生中的意义

骨质疏松是一种以骨量降低,骨组织微结构破坏为特点的全身性骨病,导致骨骼脆性增加,从而易于发生骨折。随着年龄增加,骨质疏松症发病率明显增加^[7]。以往研究表明我国40岁以上群体中,有13.2%罹患骨质疏松^[17],60岁以上人群骨质疏松症总体患病率高达36%^[18],而在脑卒中群体中罹患骨质疏松的概率较健康人群明显增加,且中风幸存者在中风后5年的骨折风险超过8%。轻度中风严重程度和骨质疏松症与中风后骨折风险显著相关^[19-20]。严重的骨质疏松是导致脑卒中患者在正常康复强度下骨折的主要原因。此外有研究发现骨质疏松反过来也可能与脑卒中的发生存在关联^[12,14-15,21],提示两者有可能互为因果,然而具体分子机制仍不清楚。

本研究应用生物信息学方法,运用GEO数据库,选取了两张基因数据芯片,运用GEO2R在线差异基因分析方法分别筛选与脑卒中和骨质疏松症发

表1 GO 富集分析结果

名称	类别	描述	Gene Count	Log10(P)	Log10(q)
GO:2000737	GO 生物进程	负调控干细胞分化	4	-6.47	-2.12
GO:0008134	GO 分子功能	结合转录因子	10	-5.64	-1.59
GO:0034504	GO 生物进程	蛋白核定位	7	-5.03	-1.28
GO:0016032	GO 生物进程	病毒的过程	8	-4.95	-1.28
GO:0033151	GO 生物进程	V(D)J再结合	3	-4.82	-1.28
GO:0007052	GO 生物进程	有丝分裂纺锤体形成	5	-4.79	-1.28
GO:0042393	GO 分子功能	结合组蛋白	6	-4.41	-1.07
GO:0003714	GO 分子功能	转录抑制活性	5	-3.92	-0.85
GO:0006511	GO 生物进程	泛素依赖的蛋白质降解过程	8	-3.66	-0.63
GO:0043122	GO 生物进程	调控 I-kappaB kinase/NF-kappaB 信号通路	5	-3.35	-0.46
GO:0032768	GO 生物进程	单加氧酶活性的调节	3	-3.33	-0.45
GO:0072657	GO 生物进程	蛋白质膜定位	7	-3.18	-0.44
GO:0071396	GO 生物进程	细胞对脂质的反应	7	-3.18	-0.44
GO:0019900	GO 分子功能	结合激酶	8	-3.15	-0.44
GO:0005770	GO 细胞组成	晚期内涵体	5	-3.1	-0.42
GO:0046332	GO 分子功能	结合 SMAD	3	-2.96	-0.33
GO:0019221	GO 生物进程	细胞因子介导的信号通路	6	-2.88	-0.3
GO:0019080	GO 生物进程	病毒基因表达	3	-2.74	-0.22
GO:0005262	GO 分子功能	钙通道活性	3	-2.45	-0.01
GO:0071216	GO 生物进程	细胞对生物刺激的反应	4	-2.44	0

GO: 基因本体论; Log10(P): 以 10 为底的 P-值的对数; Log10(q): 多重测试调整了的 log 以 10 为底的 p 值

表2 KEGG 等数据库信号通路富集分析结果

名称	类别	描述	Gene Count	Log10(P)	Log10(q)
R-HSA-1280215	Reactome 基因集	免疫系统中的细胞因子信号转导	14	-8.5	-4.6
CORUM:1230	CORUM	WINAC 复合体	3	-5.2	-1.9
R-HSA-3108232	Reactome 基因集	SUMO E3 连接酶 sumo 化的靶蛋白	6	-5.1	-1.9
WP3657	WikiPathways	GABP α / β 复合物调控造血干细胞基因	3	-4.6	-1.6
M145	Canonical 信号通路	PID P53 下游信号通路	5	-4.6	-1.6
R-HSA-162906	Reactome 基因集	HIV 感染	6	-4.5	-1.6
R-HSA-5673001	Reactome 基因集	RAF/MAP 激酶级联反应	6	-4.1	-1.3
ko04978	KEGG 信号通路	矿物质养分吸收	3	-3.5	-0.9
ko05134	KEGG 信号通路	军团菌病	3	-3.4	-0.85
R-HSA-9658195	Reactome 基因集	Leishmania 感染	5	-3.3	-0.8
R-HSA-5358351	Reactome 基因集	Hedgehog 调控的信号通路	4	-3.2	-0.74
M40	Canonical 信号通路	PID E2F 信号通路	3	-3.1	-0.63
R-HSA-1169410	Reactome 基因集	干扰素刺激基因的抗病毒机制	3	-2.9	-0.54
ko05152	KEGG 信号通路	结核病	4	-2.9	-0.54
ko05202	KEGG 信号通路	癌症中的转录失调	4	-2.9	-0.54
R-HSA-6798695	Reactome 基因集	中性粒细胞脱颗粒	6	-2.8	-0.49
WP4258	WikiPathways	lncRNA 在典型 Wnt 信号通路和结直肠癌中的作用	3	-2.6	-0.34
R-HSA-382551	Reactome 基因集	小分子运输	7	-2.6	-0.32
WP411	WikiPathways	mRNA 加工	3	-2.3	-0.17
WP4657	WikiPathways	22q11.2 拷贝数变异综合征	3	-2.2	-0.11

Log10(P): 以 10 为底的 P-值的对数; Log10(q): 多重测试调整了的 log 以 10 为底的 p 值

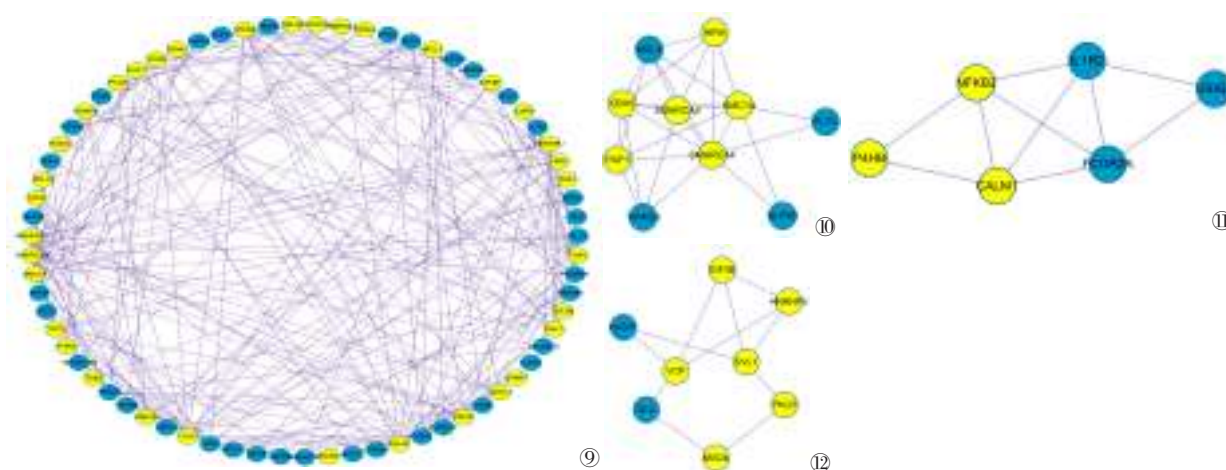


图9~12 PPI网络分析结果和集簇模块构建。图9 PPI网络分析结果;图10~12 集簇模块构建

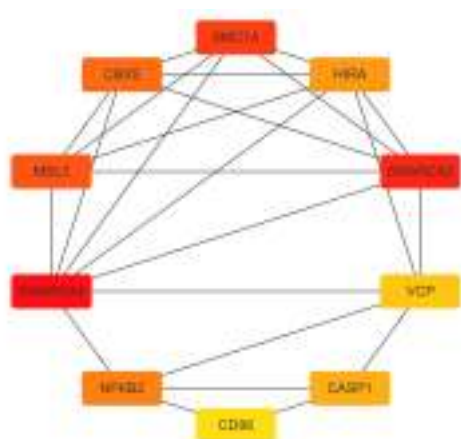


图13 cytoHubba插件筛选出PPI网络中处于关键位置的前10个基因。结点的颜色深度代表了结点在网络中的重要性

病相关的血液中差异表达基因。对两个数据集获得的差异表达基因分别绘制火山图,对共同上调或是共同下调基因通过 Venn 图取交集,得到72个共同上调和下调的差异基因。对差异基因的 GO、KEGG WikiPathways、Reactome 等信号通路富集分析结果显示,差异基因主要集中在干细胞分化过程的负向调控,富集在晚期内涵体,与转录因子结合相关,并且主要与免疫系统中的细胞因子信号转导、WINAC 复合体、GABP α/β 复合物对造血干细胞基因的调控、P53 信号通路及矿物质吸收等有关。以往认为骨质疏松症的发病主要是由于内分泌紊乱、代谢紊乱以及机械性因素,然而最近研究提出了“骨免疫学”的观点,认为在骨质疏松症的发生发展中,免疫细胞 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞、树突状细胞等,分泌多种细胞因子,并与多种细胞因子相互作用,通过信号通路的正负反馈调控,精细调节成骨细胞和

破骨细胞的分化与增殖平衡,从而影响原发性骨质疏松症的发生^[22-25]。本研究中发现 DEGs 参与的信号通路主要集中于免疫系统中的细胞因子信号转导,与上述骨骼免疫机制相一致,而且为进一步研究免疫系统中何种因子参与其中提供了方向。同时免疫系统在脑卒中的发病中也发挥重要作用^[26-28]。那么骨质疏松症患者免疫系统的异常是否增加发生卒中的风险,这是否是有骨质疏松病史的患者发生卒中风险显著高于无骨质疏松病史者的潜在原因仍有待进一步探索。同样,脑卒中后免疫系统异常介导患者发生骨质疏松,有可能是除了药物影响外另一个重要原因。

二、关键的 Hub 基因功能及其在脑卒中和骨质疏松症中的作用

本研究进一步将72个差异基因导入 STRING 数据库进行蛋白质互作网络分析,并进行 MCODE 模块评分分析,得到了24个可能与脑卒中及骨质疏松症发生发展均相关的基因,即易于发生脑卒中合并骨质疏松相关基因或者易于骨质疏松后发生卒中的相关基因。运用 cytoHubba 插件最终筛选出处于关键位置的10个基因 SMARCA4、SMARCA2、SMC1A、MSL3、CBX5、NFKB2、HIRA、CASP1、VCP、CD86。

SMARCA4 和 SMARCA2 分别编码 SWI/SNF 染色质重组复合体的重要组成部分 Brg1 及 Brm, Brg1 为转录激活因子,通过染色质重塑参与靶基因的转录激活和抑制,据报道其在多种侵袭性肿瘤中失活^[29]。此外其在多种免疫细胞分化和功能中扮演重要角色^[30]。Brm 主要构成 npBAF 复合物和 nBAF

复合物,在神经发育中发挥作用。近来在日本老年受试者中开展的关于心血管疾病(包括冠状动脉疾病、心律失常和缺血性中风)的一项表观基因组广泛关联性研究发现 SMARCA4 中的 cg17218495 DNA 甲基化位点与心肌梗死独立且显著相关^[31]。提示其与心血管系统疾病可能有关,除了甲基化位点,其基因表达水平的变化是否和疾病也存在关联仍是未知,有趣的是本研究发现 SMARCA4 和 SMARCA2 基因在卒中患者和骨质疏松患者中均显著下调。

CBX5,又叫 HP1a,可识别和结合组蛋白 H3 尾部的异染色质成分,在 H3K9me 处甲基化,导致表观遗传抑制。由于组蛋白甲基化在骨髓间充质干细胞和成骨细胞中的重要性,因此研究关键的甲基化受体不仅在非骨骼细胞和软组织的癌症发展、细胞周期进展、衰老和胚胎发育中很重要,同时也是间充质干细胞谱系进化以及骨骼发育的关键调节因素^[32]。近来研究发现几种不同的 miRNA 及其靶基因被认为与脑卒中的病理生理学有关,探讨其作为脑卒中诊断和预后生物标志物,其中有 miRNA 的靶蛋白即为 CBX5^[33]。本研究发现 CBX5 在卒中和骨质疏松患者中均下调,进一步提示其与卒中发病有关。

Hira 编码 HIRA,其为组蛋白的伴侣蛋白,最先作为组蛋白基因表达的一种负调节因子从酵母中被鉴定出来。现已证实,HIRA 包含一组保守的蛋白家族,该基因在衰老相关异染色质病灶的形成中起重要作用。这些病灶可能介导衰老细胞中发生的不可逆细胞周期变化。此外 HIRA 基因在法洛四联症患者心肌中的低表达^[34],而且与本研究结果相一致,以往生信研究也提示其可能与骨质疏松症的发病有关^[35],本研究表明脑卒中患者中该基因也明显下调,那么其是否能作为预测脑卒中患者发生骨质疏松的生物标记物仍有待证实。

NFKB2 编码转录因子复合核因子 NF- κ B 的一个亚基 p100 亚单位。NF- κ B 是一种存在于几乎所有细胞类型中的多效性转录因子,并作为参与炎症和免疫功能的基因的中心激活物。CASP1 (caspase-1)通过介导白介素-1 β 和 18 (interleukin-1 β , IL-1 β ; interleukin-18, IL-18) 及 Gasdermin D 的成熟,启动炎症反应并诱导细胞焦亡,同时也参与炎症小体的形成。之前有研究表明 NF- κ B 和 MAPK 信号通路能促进缺血性卒中后神经元 NLRP 炎症体激活^[36],近来发现破骨细胞介导糖尿病性骨质疏松症中 ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 的激活

和抑制效应细胞增生^[37]。该基因和卒中及骨质疏松均关系密切,但是本研究发现该基因在卒中患者和骨质疏松症患者中均下调,那么其与二者的关联是通过炎症小体还是别的致炎因子发挥作用仍是未知。

三、总结及展望

上述基因都不同程度地参与了脑卒中或是骨质疏松症的发生发展,尤其是其中多个基因与炎症和免疫功能异常有关,为今后深入研究免疫系统在二者发病中的作用和关联提供新的思路。此外本研究获得的结论尚需要进一步的实验研究来验证。

综上所述,通过数据挖掘,探究与两种疾病均相关的靶基因,一方面为脑卒中后患者并发骨质疏松或者骨质疏松症患者发生脑卒中提供新的预警指标,另一方面为下一步揭示二者间关联的机制研究提供参考。

参 考 文 献

- Campbell B, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 71.
- Collaborators G, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, regional, and Country-Specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 [J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2429-2437.
- 夏章, 姜莹莹, 董文兰, 等. 2004-2018年中国老年居民慢性非传染性疾病死亡水平与变化趋势 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(3): 499-507.
- 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2019(中文版)(1) [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(10): 1037-1043.
- 王陇德. 脑卒中筛查与防治工程: 关注动脉硬化的高危因素——探求尽快降低我国脑卒中发病、死亡和伤残之策 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(3): 1-3.
- Anon. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [J]. Am J Med, 1993, 94(6): 646-650.
- Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults [J]. Joint Bone Spine, 2021, 88(3): 105135.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures [J]. Osteoporos Int, 2006, 17(12): 1726-1733.
- 刘雅克, 王洪, 朱鸣镝, 等. 老年髋部骨折术后对侧再骨折的随访研究 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3(4): 205-209.
- 冯宪焯, 施慧鹏, 白跃宏. 老年骨质疏松性骨折的康复治疗 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(1): 48-51.
- Moayyeri A, Alrawi YA, Myint PK. The complex mutual connection between stroke and bone health [J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 503(1): 153-159.
- 王银河, 刘伟林, 朱秀芬, 等. 老年人群脑卒中后骨质疏松的机制和治疗 [J]. 实用老年医学, 2017, 31(8): 718-722.
- Zhou R, Liu D, Li R, et al. Low bone mass is associated with stroke in Chinese postmenopausal women: the Chongqing osteoporosis study [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1695-1701.
- Lin CH, Chang WC, Kuo CN, et al. A population-based five-year

- study on the risk of stroke in patients with osteoporosis in Taiwan [J]. *Bone*, 2015, 72: 9-13.
- 15 Minn YK, Suk SH, Do SY. Osteoporosis as an Independent risk factor for silent brain infarction and white matter changes in men and women: the PRESENT project [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(10): 2465-2469.
- 16 Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- 17 韩亚军, 帖小佳, 伊力哈木·托合提. 中国中老年人骨质疏松症患病率的Meta分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(07): 1129-1134.
- 18 贺丽英, 孙蕴, 要文娟, 潘克桢. 2010-2016年中国老年人骨质疏松症患病率Meta分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(12): 1590-1596.
- 19 Wu CH, Liou TH, Hsiao PL, et al. Contribution of ischemic stroke to hip fracture risk and the influence of gender difference [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(12): 1987-1991.
- 20 Wang HP, Sung SF, Yang HY, et al. Associations between stroke type, stroke severity, and pre-stroke osteoporosis with the risk of post-stroke fracture: A nationwide population-based study [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 427: 117512.
- 21 Myint PK, Clark AB, Kwok CS, et al. Bone mineral density and incidence of stroke: European prospective investigation into cancer-norfolk population-based study, systematic review, and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 373-382.
- 22 Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system [J]. *Nature*, 2000, 408(6812): 535-536.
- 23 Rauner M, Sipos W, Thiele S, et al. Advances in osteoimmunology: pathophysiologic concepts and treatment opportunities [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 160(2): 114-125.
- 24 Wang YN, Liu S, Jia T, et al. T cell protein tyrosine phosphatase in osteoimmunology [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620333.
- 25 李子怡, 李玉坤. OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨质疏松症中的研究进展和应用 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(2): 124-128.
- 26 Hermann DM, Liesz A, Dzyubenko E. Implications of immune responses for ischemic brain injury and stroke recovery [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 96: 292-294.
- 27 Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2777-2788.
- 28 Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, et al. Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? [J]. *Immunology*, 2018, 154(3): 363-376.
- 29 Romero OA, Vilarrubi A, Albuquerque-Bejar JJ, et al. SMARCA4 deficient tumours are vulnerable to KDM6A/UTX and KDM6B/JMJD3 blockade [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4319.
- 30 Qi X, Qiu J, Chang J, et al. Brg1 restrains the pro-inflammatory properties of ILC3s and modulates intestinal immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(1): 38-52.
- 31 Nakatochi M, Ichihara S, Yamamoto K, et al. Epigenome-wide association of myocardial infarction with DNA methylation sites at loci related to cardiovascular disease [J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 54.
- 32 Van Wijnen AJ, Bagheri L, Badreldin AA, et al. Biological functions of chromobox (CBX) proteins in stem cell self-renewal, lineage-commitment, cancer and development [J]. *Bone*, 2021, 143: 115659.
- 33 Eyileten C, Wicik Z, De Rosa SA, et al. MicroRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in ischemic Stroke-A comprehensive review and bioinformatic analysis [J]. *Cells*, 2018, 7(12): 249.
- 34 Ju ZR, Wang HJ, Ma XJ, et al. HIRA gene is lower expressed in the myocardium of patients with tetralogy of fallot [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(20): 2403-2408.
- 35 Xia B, Li Y, Zhou J, et al. Identification of potential pathogenic genes associated with osteoporosis [J]. *Bone Joint Res*, 2017, 6(12): 640-648.
- 36 Fann DY, Lim YA, Cheng YL, et al. Evidence that NF- κ B and MAPK Signaling Promotes NLRP Inflammasome Activation in Neurons Following Ischemic Stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1082-1096.
- 37 An Y, Zhang H, Wang C, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12515-12527.

(收稿日期:2021-10-25)

(本文编辑:吕红芝)

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/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2021, 7(6): 364-371.