

# 基于生物信息学及机器学习算法筛选诊断帕金森病的枢纽基因

王子豪 夏欢 冯婷婷 张明洋 杨新玲

830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第二附属医院重点实验室(王子豪、夏欢、冯婷婷、张明洋), 神经内科(杨新玲)

通信作者: 杨新玲, Email: yangxinling2014@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.12.001

**【摘要】目的** 基于生物信息学和机器学习算法探索帕金森病(PD)诊断的生物标志物及其与免疫浸润的相关性。**方法** 选择基因表达综合数据库(GEO)中的GSE20164、GSE20314、GSE20333和GSE24378数据集进行分析,筛选PD患者和健康对照者大脑黑质中的差异表达基因。采用GO富集分析、KEGG通路富集分析、LASSO逻辑回归算法和随机森林算法筛选枢纽基因,并计算枢纽基因诊断PD的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。采用RNA转录相关子集进行细胞类型识别(CIBERSORTx)评估PD患者中22种免疫细胞的浸润特性。**结果** 共筛出20个与PD相关的差异表达基因,包括5个高表达差异基因和15个低表达差异基因。GO富集分析和KEGG通路富集分析结果显示,20个差异表达基因涉及多巴胺生物合成、胺类生物合成、对毒物反应、酪氨酸代谢、多巴胺能突触、PD、突触囊泡循环等方面。LASSO逻辑回归算法和随机森林算法筛选出KCNMB3、SDC1和EPYC 3个诊断枢纽基因。ROC曲线分析显示,3个枢纽基因综合诊断PD的AUC为0.783。免疫浸润分析显示,PD组中的幼稚B细胞、单核细胞比例高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );幼稚NK细胞与激活的CD4<sup>+</sup>T细胞呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** 通过LASSO算法和随机森林算法筛选出的KCNMB3、SDC1和EPYC枢纽基因在PD的诊断中展现出良好的效能。

**【关键词】** 帕金森病; 生物信息学; 黑质; 机器学习; 免疫浸润

**基金项目:** 国家自然科学基金(81960243); 中央引导地方科技发展专项资金项目(ZYD2022C17)

## Screening and diagnosis of hub genes for Parkinson disease based on bioinformatics and machine learning algorithms

Wang Zihao, Xia Huan, Feng Tingting, Zhang Mingyang, Yang Xinling  
Key Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China (Wang ZH, Xia H, Feng TT, Zhang MY); Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China (Yang XL)

Corresponding author: Yang Xinling, Email: yangxinling2014@163.com

**【Abstract】Objective** To explore biomarkers for the diagnosis of Parkinson disease (PD) and their correlation with immune infiltration based on bioinformatics and machine learning algorithms. **Methods** The GSE20164, GSE20314, GSE20333, and GSE24378 datasets from the Gene Expression Omnibus (GEO) were selected for analysis to screen for differentially expressed genes in the substantia nigra of PD patients and healthy controls. Gene Ontology (GO) enrichment analysis, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, LASSO Logistic regression algorithm, and random forest algorithm were used to screen hub genes, and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of hub genes for diagnosing PD was calculated. CIBERSORTx was used to evaluate the infiltration characteristics of 22 immune cells in PD patients. **Results** A total of 20 differentially expressed genes related to PD were screened, including 5 upregulated genes and 15 downregulated genes. GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis showed that 20 differentially expressed genes were involved in dopamine biosynthesis, amine biosynthesis, toxin response, tyrosine metabolism, dopaminergic synapses, PD, synaptic vesicle circulation, and other aspects. LASSO Logistic regression algorithm and random forest algorithm screened out three diagnostic hub genes, KCNMB3, SDC1, and EPYC. The ROC curve analysis showed that

the *AUC* for the comprehensive diagnosis of PD by the three hub genes was 0.783. Immune infiltration analysis showed that the proportion of immature B cells and monocytes in the PD group was higher than that in the healthy control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There is a positive correlation between immature NK cells and activated CD4<sup>+</sup>T cells, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions** The KCNMB3, SDC1, and EPYC hub genes screened through LASSO algorithm and random forest algorithm show good performance in the diagnosis of PD.

**【Key words】** Parkinson disease; Computational biology; Nigra; Machine learning; Immune infiltration

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81960243); Central Government's Guide to Local Science and Technology Development Special Fund Project (ZYD2022C17)

随人口老龄化日益严重,PD发病率持续上升<sup>[1-2]</sup>,全球患病率约为0.3%<sup>[3]</sup>。PD的主要症状包括震颤、肌肉僵硬、运动缓慢和平衡困难<sup>[4]</sup>。此外,PD患者还可能非运动症状,如抑郁、焦虑、嗅觉丧失和认知功能下降<sup>[5]</sup>。研究表明,PD患者和模型动物大脑中的神经胶质细胞活化和促炎因子水平较高,外周血促炎因子也较高且存在B细胞浸润,而免疫性炎症反应主要受免疫细胞、细胞因子及趋化因子的调节<sup>[6-9]</sup>。另一项研究显示,虽然非甾体类抗炎药与PD发生风险之间没有明显的相关性,但药物在减轻PD患者临床症状方面发挥了保护作用<sup>[10]</sup>。提示炎症因子在PD的病理机制中扮演着重要的角色。

目前,PD发病机制的研究涉及遗传学、微生物群、免疫、环境及肠道黏膜屏障等多方面,但其确切的发病机制尚未被完全揭示<sup>[11-14]</sup>。随着基因测序技术推广,基因表达芯片在研究潜在疾病生物标志物方面得到了广泛使用<sup>[15-16]</sup>。由于样本量有限,单一芯片数据分析可能出现假阳性的问题,较难获得可靠结果<sup>[17-18]</sup>。为找到与PD特异性相关的差异基因,本研究采用生物信息学的多芯片联合分析方法,对基因表达综合数据库(GEO)中有关PD样品为大脑黑质的基因测序芯片全面查询,结合机器学习算法筛选核心基因,考察相关枢纽基因涉及的特定富集途径和免疫浸润机制,为揭示疾病相关的病理机制提供依据。

### 资料与方法

1. 微阵列数据筛选: 在GEO(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中使用关键词“Parkinson”检索相关的芯片测量数据。纳入标准:(1)仅涵盖人类mRNA表达数据集;(2)数据集必须包含对照组和研究组,且每组样本数量必须 $\geq 3$ 个;(3)样本组织为人类死后大脑黑质。筛选出GSE20164、GSE20314、GSE20333和GSE24378共4个黑质样本的基因表达

谱数据集作为聚合芯片数据集,并获取各个矩阵数据集文件和相应的芯片平台文件。对4个数据集中健康对照样本和PD样品数目分别组合,在聚合芯片数据集获得24个PD患者样本和24个健康对照样本,见表1。

表1 GEO微阵列数据信息

数据集	探针	样品数量(个)		样本组织	最近更新日期
		健康对照	PD		
GSE20164	GPL96	5	6	大脑黑质	2018年10月
GSE20314	GPL96	4	4	大脑黑质	2018年10月
GSE20333	GPL201	6	6	大脑黑质	2022年10月
GSE24378	GPL1352	9	8	大脑黑质	2012年3月

注: GEO 基因表达综合数据库; PD 帕金森病

2. 识别差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs): 使用R软件对联合芯片集的表达矩阵进行校正和归一化处理,PD和健康对照样本之间的DEGs通过R中的“limma”包确定,将 $P < 0.05$ 和 $|\log_2(\text{FC})| > 1$ 作为筛选阈值,筛选出的DEGs采用热图展示。

3. DEGs的功能富集分析: 使用R软件中的Bioconductor、ClusterProfiler和ggplot程序包及相关附加包的Rstudio软件中工具包对DEGs进行基因本论富集分析(gene ontology, GO)和京都基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,绘制GO圈图和KEGG气泡图。筛选 $P < 0.05$ 的生物过程、细胞成分、分子功能以及信号通路。

4. 枢纽基因的鉴定: 采用LASSO逻辑回归算法和随机森林算法,通过交叉验证筛选与PD相关的DEGs。使用正则化提高预测精度,在R软件的“glmnet”包里运用LASSO逻辑回归算法,调整转向或惩罚参数,并通过构建和评估决策树分类器模型,使用随机森林算法反复迭代以提取出高精度的

分类特性。使用R软件包中的“Venn”确定两种算法筛选出的DEGs重叠部分,绘制枢纽基因的火山图。使用R包“pROC”评估枢纽基因在PD诊断中的效能。为评估算法的预测效果,聚合GSE20291、GSE20292和GSE202665共3个人类PD样本的基因表达谱数据集作为验证数据集,计算受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)。双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

5. 免疫浸润相关性分析: 使用R软件进行免疫浸润分析,对聚合芯片数据集中的基因表达矩阵进行处理。为获取22种免疫细胞的基因表达数据,从CIBERSOFT官网下载相应数据,并使用CIBERSORTx计算每个样品中22种免疫细胞的比例,绘制免疫浸润图。为分析免疫细胞浸润分布的相关性和差异,采用corrplot包和vioplot包绘制相关性热图和箱图。计算免疫浸润细胞与特征基因之间的相关系数,采用Spearman相关分析方法进一步研究,使用R软件包ggplot绘制棒棒糖图。采用基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)方法分析PD枢纽基因在不同通路上的表现。

## 结 果

1. PD相关DEGs的识别: 聚合芯片数据集共包括24例PD患者和24名健康对照者,主成分分析标准化后,数据分布趋向一致,见图1。按照筛选标准,相较于健康对照者,找到20个与PD相关的DEGs,其中5个基因表达下调,15个基因表达上调,见图2。

2. GO富集分析和KEGG通路富集分析: GO富集分析得到93个条目,涉及多巴胺的生物合成、对

毒物反应、对金属离子的应答等;KEGG通路富集得到10个通路,涉及PD、突触囊泡循环、多巴胺能突触、酪氨酸代谢等。见图3。

3. 免疫浸润分析: 24名健康对照者和24例PD患者的22种免疫细胞在不同样本中的分布差异见图4。与健康对照者相比,PD患者中的22种免疫细胞组间浸润存在差异,特别是幼稚B细胞、单核细胞在PD组中的比例高于对照组,见图5。免疫细胞相关性分析结果显示,幼稚NK细胞数量与激活的CD4<sup>+</sup>T细胞数量呈正相关( $r=0.88, P < 0.05$ ),见图6。

4. 筛选PD枢纽基因: LASSO逻辑回归分析显示,具有最小误差表达的基因有11个,见图7A、7B。随机森林算法筛选出4个诊断基因,见图7C、5D。两种算法识别出KCNMB3、SDC1和EPYC共3个枢纽基因,见图7E。

5. 枢纽基因在验证集中的表达水平分析: 聚合芯片数据集富集分析显示,SDC1表达水平降低,KCNMB3和EPYC表达水平上调,见图8A。3个枢纽基因的热图见图8B。ROC曲线分析显示,SDC1、EPYC和KCNMB3综合诊断PD的AUC为0.783,见图8C。

6. 枢纽基因与浸润免疫细胞相关性: 聚合芯片数据集中的3个枢纽基因的基因表达水平与免疫细胞浸润的相关性分析显示,EPYC基因与NK细胞活化呈正相关( $P < 0.05$ ),KCNMB3和SDC1与CD4<sup>+</sup>幼稚T细胞呈负相关( $P < 0.05$ ),见图9。GSEA分析显示,KCNMB3在基因表达谱中活跃,主要富集在PD、酪氨酸代谢和氧化磷酸化调节等相关通路;EPYC基因主要富集在神经活性配体受体作用和核糖体相关的调节等通路;SDC1基因主要富集在PD、泛素介导的蛋白质降解和氧化磷酸化调节等相关通路,见图10。

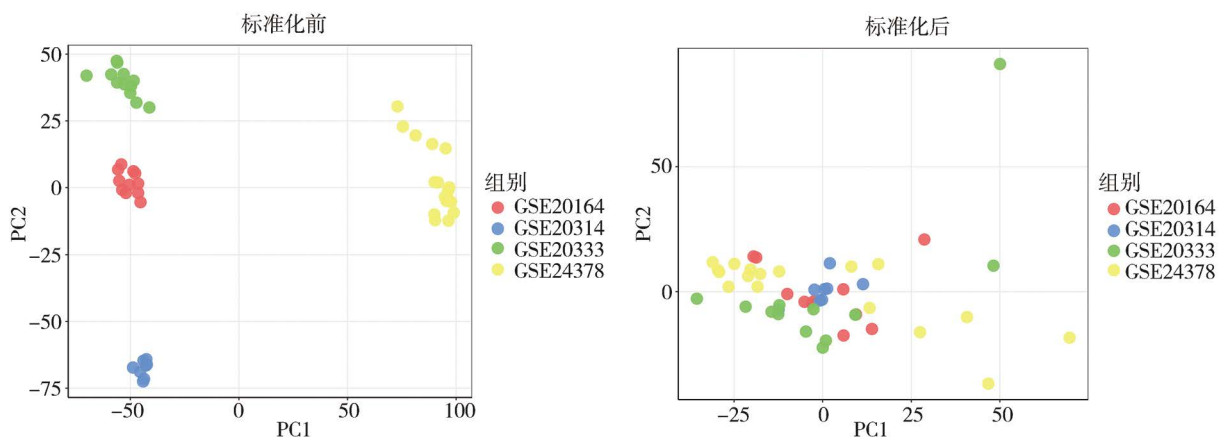
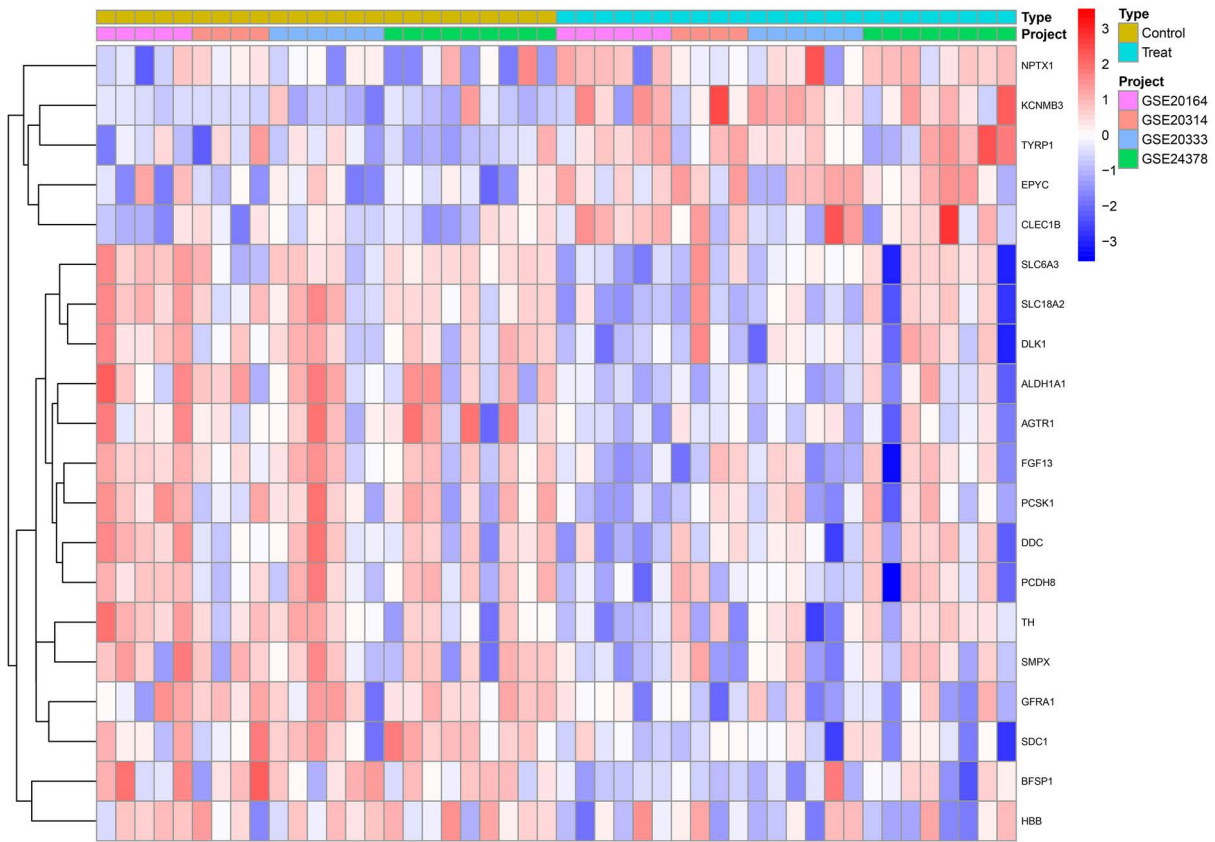
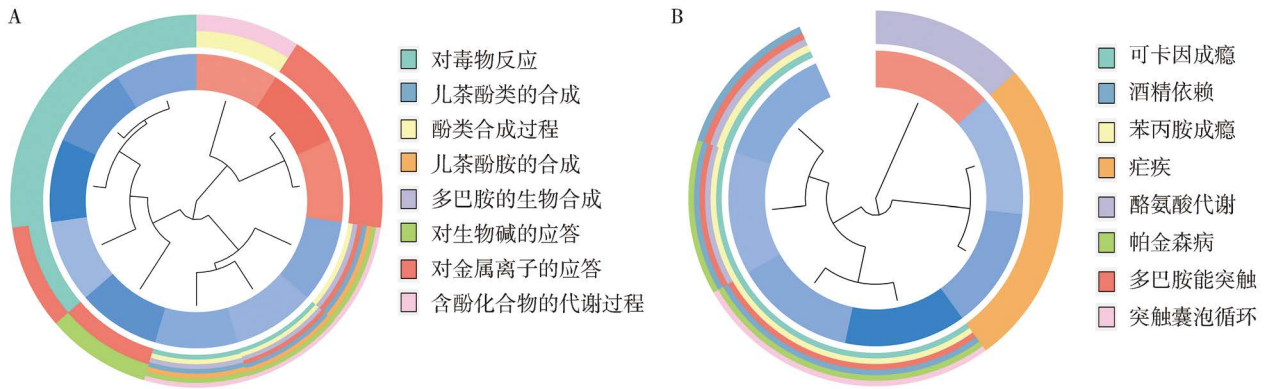


图1 GSE20164、GSE20314、GSE20333和GSE24378芯片数据集的标准化



注: 红色代表上调的差异表达基因; 蓝色代表下调的差异表达基因

图2 帕金森病患者与健康对照差异表达基因热图



注: A为GO富集分析图; B为KEGG通路富集分析图

图3 帕金森病患者与健康对照差异表达基因富集分析图

### 讨 论

PD是进行性神经系统疾病,对机体功能产生不同程度的影响<sup>[19]</sup>。由于症状与其他疾病重叠,PD易被误诊<sup>[20]</sup>。目前,生物信息学的快速发展为发现和筛选诊断基因提供有效的解决方案<sup>[21]</sup>。在机器学习领域,LASSO逻辑回归算法是最重要的方法之一,用于基因表达数据的特征选择和基因与疾病之间的关联分析<sup>[22-23]</sup>。调整正则化参数以最小化误差,

对基因和变量进行分类。随机森林算法是一种强大而广泛应用于机器学习领域的监督学习方法,通过构建多个决策树预测,适用于基因表达分析<sup>[24-25]</sup>。本研究使用LASSO和RF模型研究KCNMB3、EPYC和SDC1 3个特定基因,并使用聚合数据集进行了验证。

本研究结果显示,在DEGs基因富集分析中,GO/KEGG分析结果涉及多巴胺生物合成过程、多巴胺能突触、PD、突触囊泡循环、酪氨酸代谢等



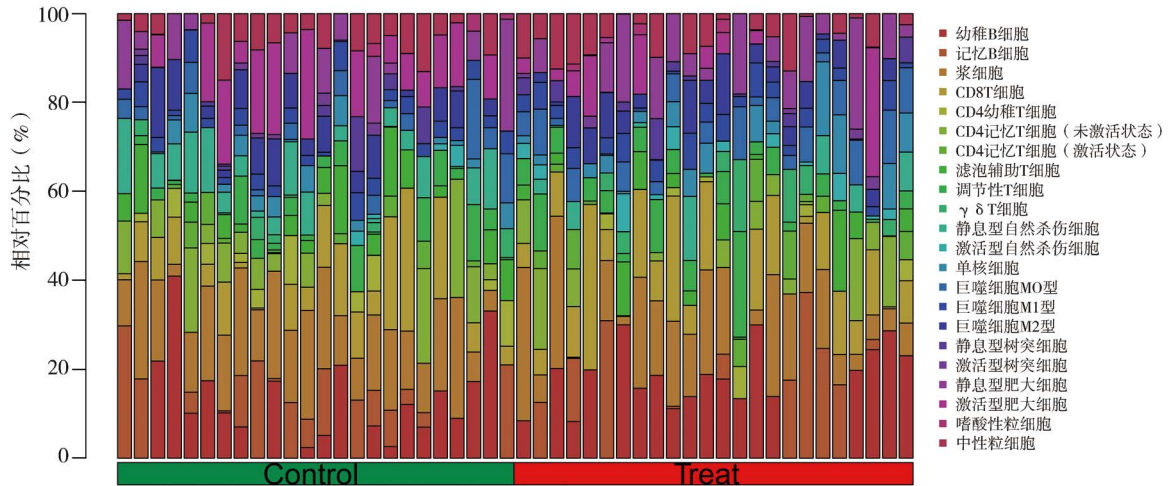
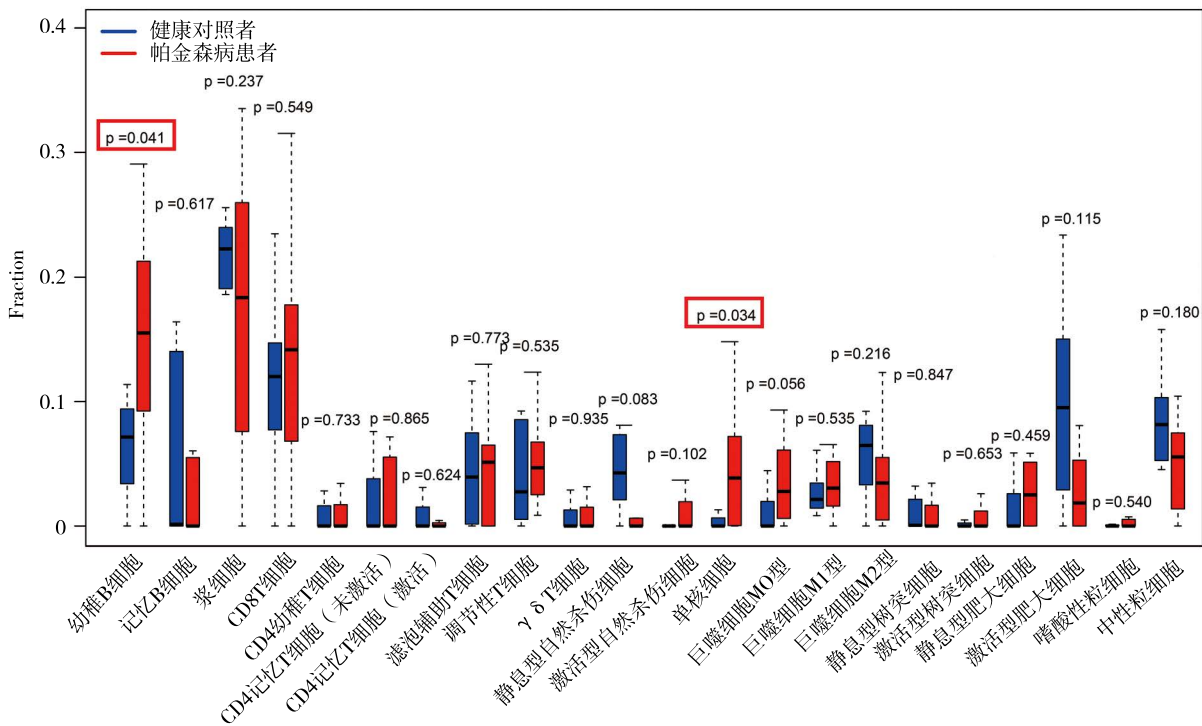


图4 22种免疫细胞在健康对照者与帕金森病患者中的分布图



注: 红框标注区域为差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的免疫细胞

图5 健康对照者与帕金森病患者22种免疫细胞浸润差异图

免疫相关信号通路, 与PD的发病存在因果关系。Amirian等<sup>[26]</sup>证实炎症和免疫途径在PD发病中的因果作用, 进一步提示免疫反应机制与PD之间存在紧密联系。本研究通过LASSO逻辑回归算法和随机森林算法, 筛选出3个PD相关枢纽基因, 分别为KCNMB3、EPYC和SDC1。在PD的进展过程中, 这3个枢纽基因与NK细胞活化浸润、CD4<sup>+</sup>幼稚T细胞浸润有关。

钾钙激活通道介导的KCNMB3基因在控制

平滑肌张力和神经元兴奋性中起着至关重要的作用<sup>[27-28]</sup>。KCNMB3参与调解体内钙平衡, 是与脑衰老相关的神经元功能障碍和神经退行性疾病发病机制的关键前兆<sup>[29]</sup>。Hayashi等<sup>[30]</sup>的研究表明, 大钾通道(big potassium channel)作为一种高传导性钙激活钾通道, 其在小胶质细胞中受到KCNMB3基因编码的亚基调控, 直接影响神经兴奋性。另一项研究表明, KCNMB3的delA750截断突变会导致钾电流激活电压依赖性右移, 且影响含有b3b截断

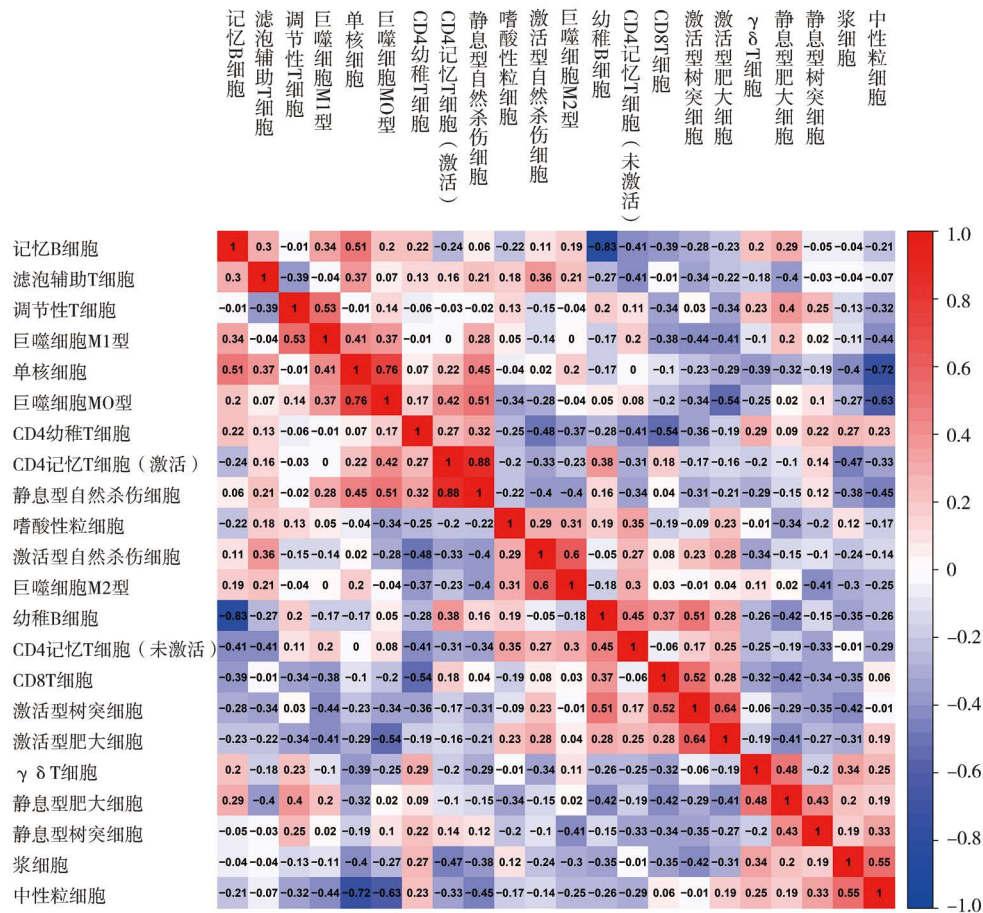


图6 22种免疫细胞的共表达相关性热图

的大钾离子通道的失活<sup>[31]</sup>。因此, b3b截断可能会影响突触抑制, 从而增加神经元的兴奋性和癫痫易感性<sup>[32]</sup>。

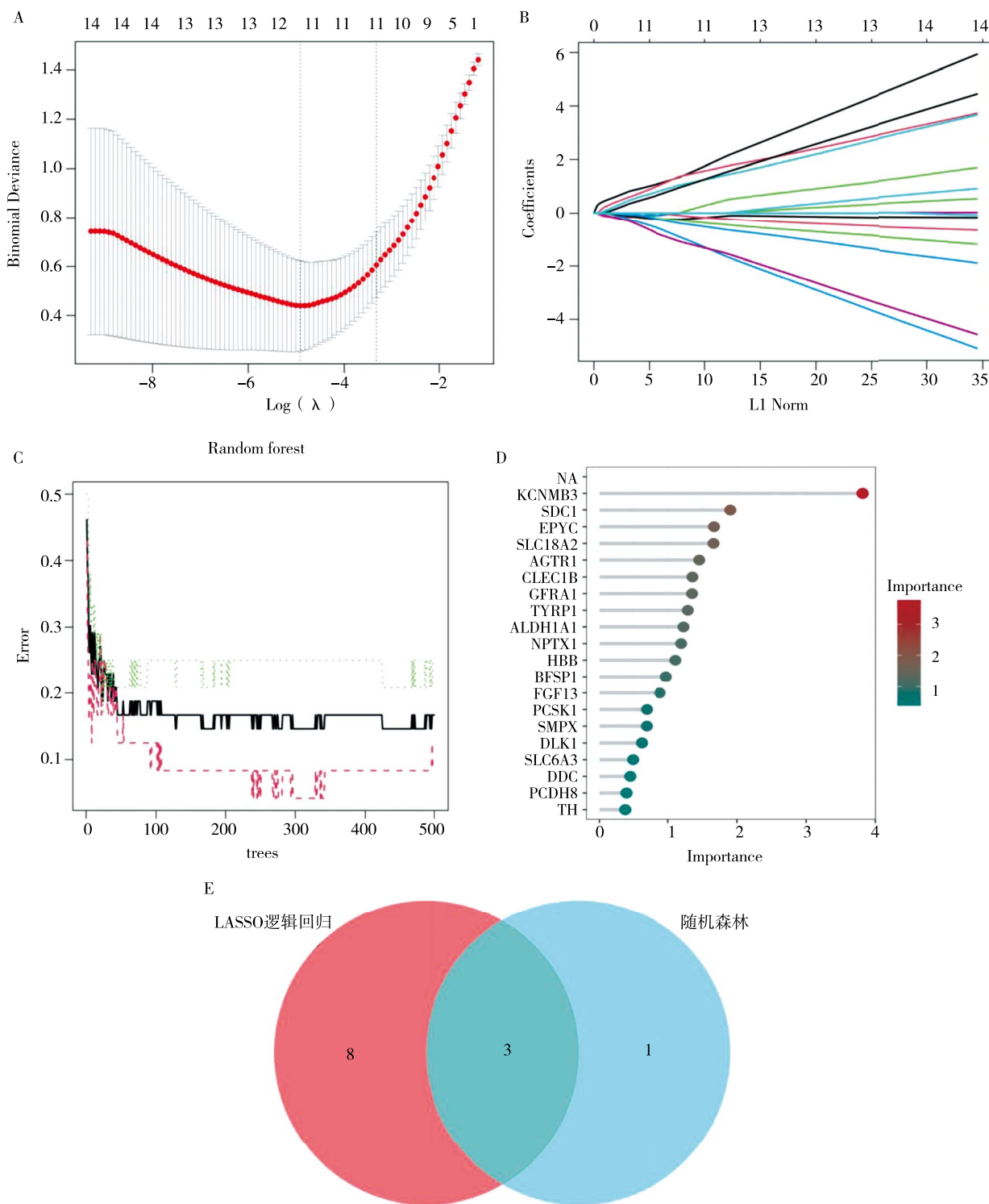
EPYC是硫酸皮肤素蛋白聚糖家族的第3个成员, 编码的蛋白质由322个氨基酸组成, 属于细胞外蛋白, 表达于软骨、韧带和胎盘组织<sup>[33]</sup>。既往研究表明, PD患者出现软骨破坏的迹象<sup>[34-35]</sup>。随着PD病程的进展, 软骨厚度相应减少。

SDC1是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)家族成员, 主要在上皮细胞中表达, 并在免疫调节和肿瘤发展中发挥调控作用<sup>[36-39]</sup>。相关研究表明, SDC1表达在受损的初级感觉神经元的神经再生和突触可塑性中起功能性作用<sup>[40]</sup>。SDC1还参与PI3K/AKT途径, 参与PD的免疫和炎症反应<sup>[41]</sup>。

Tan等<sup>[42]</sup>的研究表明, 免疫细胞浸润脑组织对PD疾病进程有加速作用。因此, 采用CIBERSORT算法计算免疫浸润对于发现与PD生物学过程密切相关的几种免疫亚型具有重要意义。幼稚B细胞、

单核细胞浸润增加, 幼稚NK细胞浸润减少, 可能通过神经损伤和炎症的方式与PD的发展相联系。Calopa等<sup>[43]</sup>报道PD患者外周血CD4<sup>+</sup>T细胞和B细胞数量减少, 同时外周血淋巴细胞的凋亡相关标志物表达量增高。目前, 相关研究还表明, PD患者血浆中幼稚B细胞数量减少, NK细胞数量增加<sup>[44]</sup>。在PD患者中, 这些改变可能导致炎症反应增强, 并加快PD的进展, 与本研究结果一致。促炎细胞因子增加与痴呆、PD发病率和死亡率的高风险相关, 免疫应答和凋亡现象的正确调节可减轻与年龄相关的退行性疾病及炎性疾病的发生发展<sup>[45-48]</sup>。

本研究结果显示, KCNMB3、EPYC和SDC1基因生物标志物与浸润性免疫细胞存在相关性。EPYC基因能增强NK细胞活化, KCNMB3和SDC1与CD4<sup>+</sup>幼稚T细胞数量水平呈负相关。值得注意的是, PD的病理生理机制包括大量炎症细胞改变和免疫疾病<sup>[49]</sup>。未来, KCNMB3、EPYC和SDC1通过这些炎症和免疫细胞的作用参与PD病理生理过程的研究可进一步开展, 对PD免疫靶点的探索为进一步研究提供

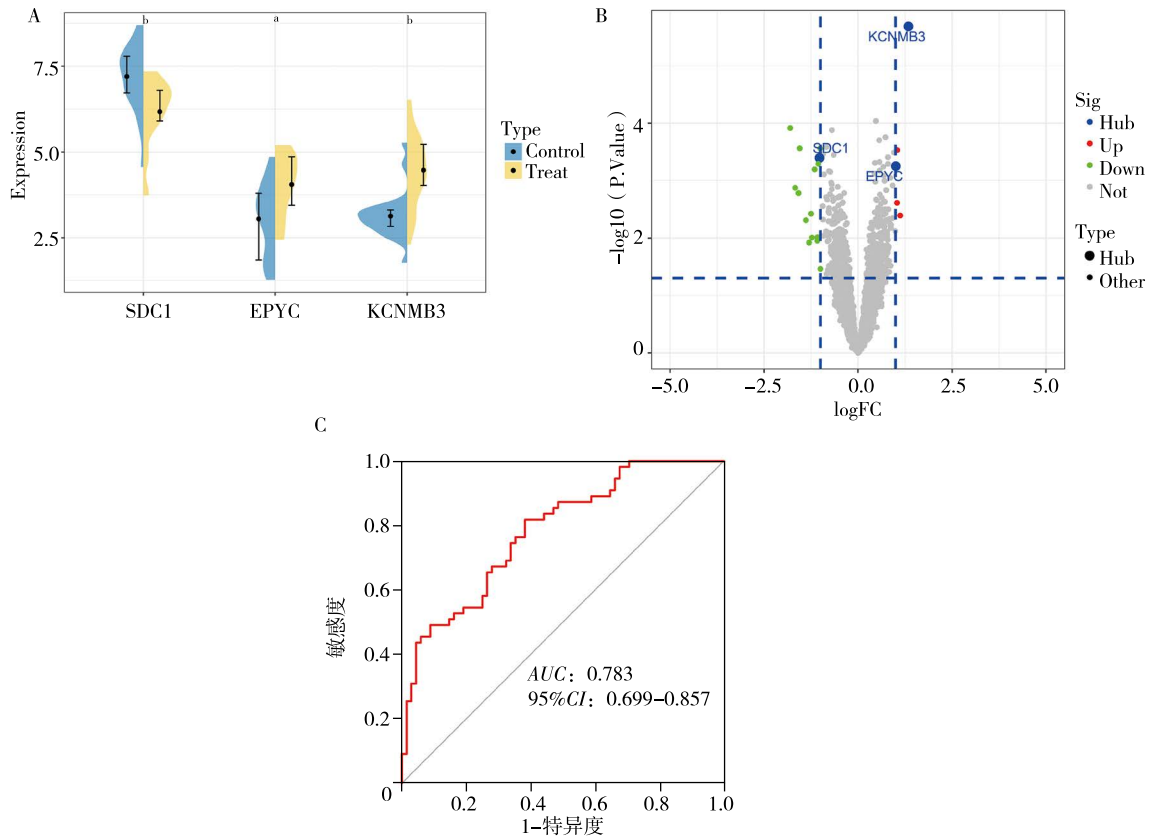


注：A、B为LASSO逻辑回归算法中的回归系数路径图和交叉验证曲线图；C、D为基于随机森林特征重要性的识别图；E为LASSO逻辑回归算法和随机森林算法识别出的存在交集的枢纽基因 Venn图

图7 LASSO逻辑回归算法和RF随机森林树方法筛选枢纽基因的可视化图

了参考。PD01多肽诱导产生抗 $\alpha$ -突触核蛋白抗体的主动免疫疗法通过I期临床试验研究,证明主动免疫方法的安全性及诱导IgG抗体水平提升的效用,其长期作用和对疾病治疗的有效性仍有待观

察<sup>[50]</sup>。此外,免疫疗法prasinezumab的临床试验亦表现出良好的安全性和疗效。先前的一项PD II期试验中,与安慰剂相比,该疗法能够在一年内减少35%的运动功能失调<sup>[51]</sup>。



注: A为聚合数据集中枢纽基因的不同表达水平,其中蓝色代表健康对照组,黄色代表PD组,\*代表 $P < 0.01$ ,<sup>b</sup>代表 $P < 0.001$ ;B为聚合数据集中枢纽基因的火山图,枢纽基因均用蓝色标注;C为验证数据集对3个枢纽基因综合评估的ROC曲线;PD帕金森病;ROC受试者工作特征

图8 KCNMB3、SDC1和EPYC枢纽基因验证结果的可视化图

综上所述, KCNMB3、EPYC和SDC1作为PD的特征基因具有潜在意义, NK细胞和CD4<sup>+</sup>幼稚T细胞可能是PD疾病发生发展过程中的关键免疫细胞。但是, 针对特征基因的筛选仍需后续蛋白质水平的验证及相应机制的探讨。本研究进一步阐明了在PD的发病与发展过程中, 炎症反应的激活与神经元损伤的潜在联系, 并为探索延缓或阻止PD进展的免疫治疗靶点提供了参考依据。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究实施、资料收集、论文撰写为王子豪, 试验设计为夏欢, 论文修订、审校为冯婷婷、张明洋、杨新玲

### 参 考 文 献

- [1] Yi M, Li J, Jian S, et al. Quantitative and causal analysis for inflammatory genes and the risk of Parkinson's disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1119315. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1119315.
- [2] Bartl M, Dakna M, Schade S, et al. Blood markers of inflammation, neurodegeneration, and cardiovascular risk in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(1): 68-81. DOI: 10.1002/mds.29257.
- [3] Karikari TK, Charway-Felli A, Höglund K, et al. Commentary: global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 201. DOI: 10.3389/fneur.2018.00201.
- [4] Beitz JM. Parkinson's disease: a review[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2014, 6(1): 65-74. DOI: 10.2741/s415.
- [5] Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's disease: recent advancement[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(5): 585-597. DOI: 10.1007/s12264-017-0183-5.
- [6] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
- [7] Gao C, Jiang J, Tan Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 359. DOI: 10.1038/s41392-023-01588-0.
- [8] Lauritsen J, Romero-Ramos M. The systemic immune response in Parkinson's disease: focus on the peripheral immune component[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(10): 863-878. DOI: 10.1016/j.tins.2023.07.005.
- [9] Dzamko N, Geczy CL, Halliday GM. Inflammation is genetically implicated in Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 89-102. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.10.028.



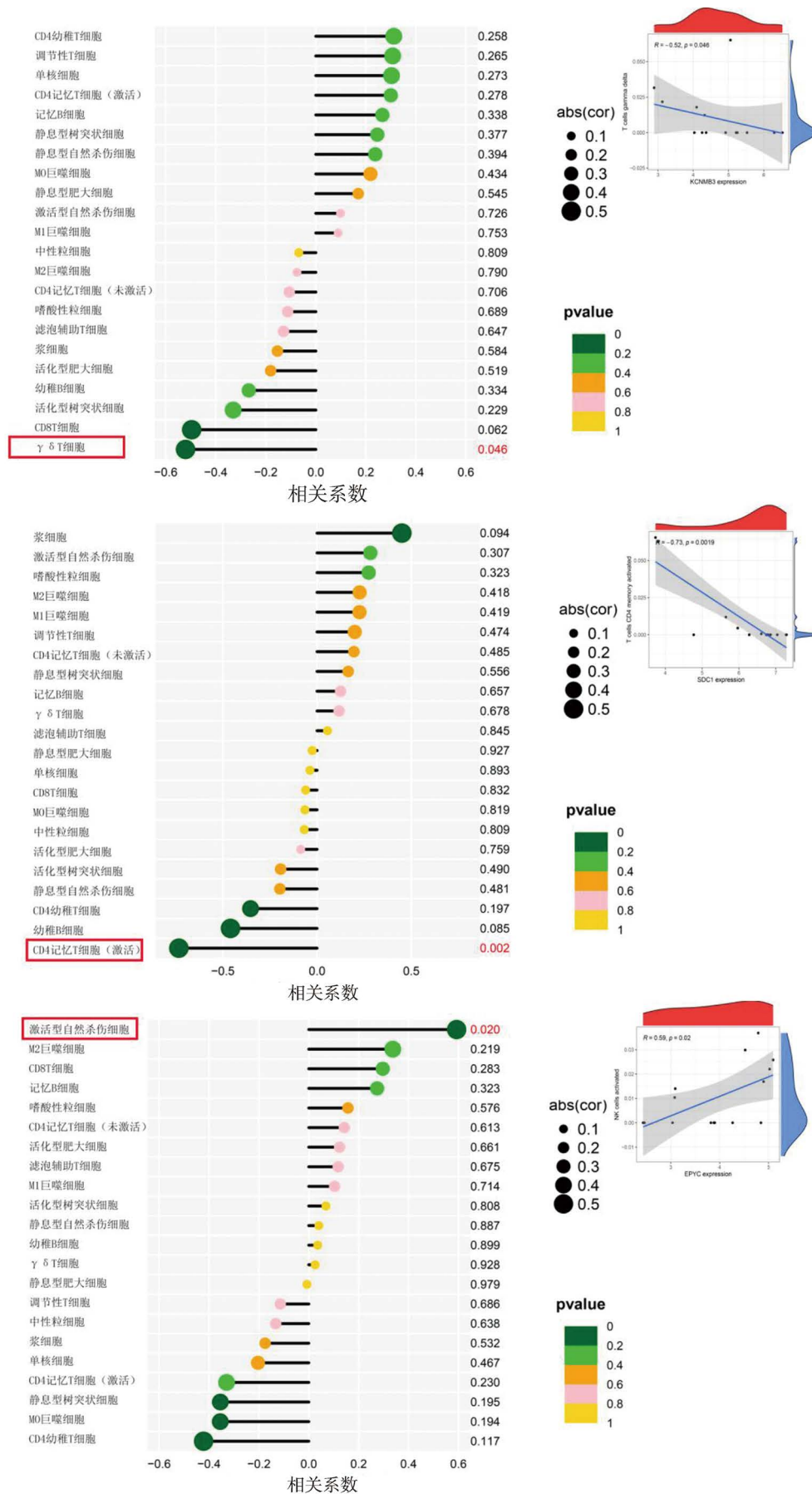
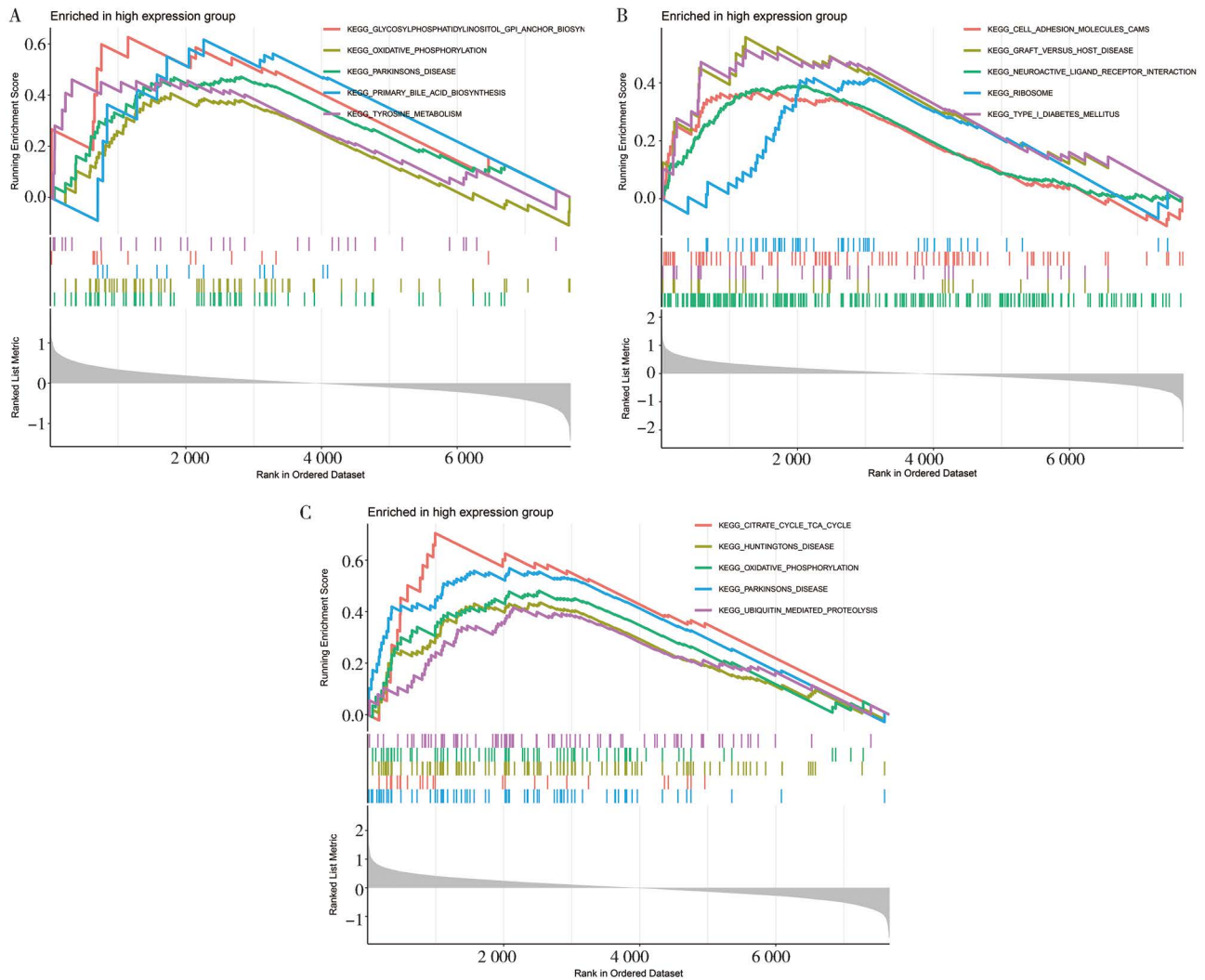


图9 帕金森病患者中KCNMB3、SDG1和EPYC 3个枢纽基因与22种浸润免疫细胞的关联图



注: A 为 KCNMB3 基因的高表达基因集富集图, 从上到下依次为糖基磷脂酰肌醇生物合成、氧化磷酸化、PD、胆汁酸合成、酪氨酸代谢; B 为 EPYC 基因的高表达基因集富集图, 从上到下依次为细胞分子粘附、移植物抗宿主病、神经活性配体受体相互作用、核糖体功能、1 型糖尿病; C 为 SDC1 基因的高表达基因集富集图, 从上到下依次为柠檬酸循环、亨廷顿病、氧化磷酸化、PD、泛素介导蛋白质降解; PD 帕金森病

图 10 帕金森病患者 KCNMB3、SDC1 和 EPYC 3 个枢纽基因的高表达基因集富集分析

[ 10 ] Poly TN, Islam MMR, Yang HC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a Meta-analysis[ J ]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75 (1): 99-108. DOI: 10.1007/s00228-018-2561-y.

[ 11 ] Nott A, Holtman IR. Genetic insights into immune mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's disease[ J ]. Front Immunol, 2023, 14: 1168539. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1168539.

[ 12 ] Thomasi B, Valdetaro L, Gulbransen B, et al. Neuroimmune connectomes in the gut and their implications in Parkinson's disease[ J ]. Mol Neurobiol, 2023. DOI: 10.1007/s12035-023-03679-z.

[ 13 ] Magistrelli L, Contaldi E, Comi C. The immune system as a therapeutic target for old and new drugs in Parkinson's disease[ J ]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2023, 22(1): 66-70. DOI: 10.2174/1871527321666220310122415.

[ 14 ] Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism[ J ]. Am J Med, 2019, 132(7): 802-807. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.

[ 15 ] van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, et al. The third revolution in sequencing technology[ J ]. Trends Genet: TIG, 2018, 34(9): 666-681. DOI: 10.1016/j.tig.2018.05.008.

[ 16 ] Simner PJ, Miller HB, Breitwieser FP, et al. Development and optimization of metagenomic next-generation sequencing methods for cerebrospinal fluid diagnostics[ J ]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00472-00418. DOI: 10.1128/JCM.00472-18.

[ 17 ] Nayarisseri A, Khandelwal R, Tanwar P, et al. Artificial intelligence, big data and machine learning approaches in precision medicine & drug discovery[ J ]. Curr Drug Targets, 2021, 22(6): 631-655. DOI: 10.2174/1389450122999210104205732.

[ 18 ] Paixão GMM, Santos BC, Araujo RM, et al. Machine learning in medicine: review and applicability[ J ]. Arq Bras Cardiol, 2022, 118(1): 95-102. DOI: 10.36660/abc.20200596.

[ 19 ] Day JO, Mullin S. The genetics of Parkinson's disease and implications for clinical practice[ J ]. Genes (Basel), 2021, 12(7): 1006. DOI: 10.3390/genes12071006.

[ 20 ] Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment[ J ]. Neurobiol Dis, 2020, 134: 104700. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104700.

- [ 21 ] Bagheri H, Severin AJ, Rajan H. Detecting and correcting misclassified sequences in the large-scale public databases[ J ]. *Bioinformatics*, 2020, 36(18): 4699-4705. DOI: 10.1093/bioinformatics/btaa586.
- [ 22 ] Deo RC. Machine learning in medicine[ J ]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1920-1930. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593.
- [ 23 ] Quazi S. Artificial intelligence and machine learning in precision and genomic medicine[ J ]. *Med Oncol*, 2022, 39(8): 120. DOI: 10.1007/s12032-022-01711-1.
- [ 24 ] Landolfi A, Ricciardi C, Donisi L, et al. Machine learning approaches in Parkinson's disease[ J ]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(32): 6548-6568. DOI: 10.2174/092986732899921011211420.
- [ 25 ] Dwyer DB, Falkai P, Koutsouleris N. Machine learning approaches for clinical psychology and psychiatry[ J ]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2018, 14: 91-118. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045037.
- [ 26 ] Amirian R, Badrbani MA, Derakhshankhah H, et al. Targeted protein degradation for the treatment of Parkinson's disease: advances and future perspective[ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115408. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115408.
- [ 27 ] Imari K, Harada Y, Zhang J, et al. KCNMB3 in spinal microglia contributes to the generation and maintenance of neuropathic pain in mice[ J ]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(4): 1585-1593. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4279.
- [ 28 ] Haidar O, O'Neill N, Staunton CA, et al. Pro-inflammatory cytokines drive deregulation of potassium channel expression in primary synovial fibroblasts[ J ]. *Front Physiol*, 2020, 11: 226. DOI: 10.3389/fphys.2020.00226.
- [ 29 ] Zaidi A, Adewale M, McLean L, et al. The plasma membrane calcium pumps-the old and the new[ J ]. *Neurosci Lett*, 2018, 663: 12-17. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.09.066.
- [ 30 ] Hayashi Y, Morinaga S, Zhang J, et al. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia[ J ]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11697. DOI: 10.1038/ncomms11697.
- [ 31 ] Hu S, Labuda MZ, Pandolfo M, et al. Variants of the KCNMB3 regulatory subunit of maxi BK channels affect channel inactivation[ J ]. *Physiol Genomics*, 2003, 15(3): 191-198. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00110.2003.
- [ 32 ] Wang P, Li S, Xiao X, et al. High myopia is not associated with the SNPs in the TGIF, lumican, TGFB1, and HGF genes[ J ]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(4): 1546-1551. DOI: 10.1167/iiov.08-2537.
- [ 33 ] Zhang J, Zhang S, Zhou Y, et al. KLF9 and EPYC acting as feature genes for osteoarthritis and their association with immune infiltration[ J ]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 365. DOI: 10.1186/s13018-022-03247-6.
- [ 34 ] Xiong L, Pan JX, Guo HH, et al. Parkinson's in the bone[ J ]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 190. DOI: 10.1186/s13578-021-00702-5.
- [ 35 ] Pignolo A, Mastrilli S, Davi C, et al. Vitamin D and Parkinson's disease[ J ]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1220. DOI: 10.3390/nu14061220.
- [ 36 ] Zheng W, Chen Q, Liu H, et al. SDC1-dependent TGM2 determines radiosensitivity in glioblastoma by coordinating EPG5-mediated fusion of autophagosomes with lysosomes[ J ]. *Autophagy*, 2023, 19(3): 839-857. DOI: 10.1080/15548627.2022.2105562.
- [ 37 ] Liu YC, Gunawan F, Yunus IS, et al. Arabidopsis serine decarboxylase 1 (SDC1) in phospholipid and amino acid metabolism[ J ]. *Front Plant Sci*, 2018, 9: 972. DOI: 10.3389/fpls.2018.00972.
- [ 38 ] Aquino RS, Teng YH, Park PW. Glycobiology of syndecan-1 in bacterial infections[ J ]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(2): 371-377. DOI: 10.1042/BST20170395.
- [ 39 ] Kouwenberg M, Rops A, Bakker-van Bebbber M, et al. Role of syndecan-1 in the interaction between dendritic cells and T cells[ J ]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0230835. DOI: 10.1371/journal.pone.0230835.
- [ 40 ] Edwards TJ, Hammarlund M. Syndecan promotes axon regeneration by stabilizing growth cone migration[ J ]. *Cell Rep*, 2014, 8(1): 272-283. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.06.008.
- [ 41 ] Peltier J, O'Neill A, Schaffer DV. PI3K/Akt and CREB regulate adult neural hippocampal progenitor proliferation and differentiation[ J ]. *Dev Neurobiol*, 2007, 67(10): 1348-1361. DOI: 10.1002/dneu.20506.
- [ 42 ] Tan EK, Chao YX, West A, et al. Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics[ J ]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(6): 303-318. DOI: 10.1038/s41582-020-0344-4.
- [ 43 ] Calopa M, Bas J, Callén A, et al. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in Parkinson patients[ J ]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.12.017.
- [ 44 ] Álvarez-Luquín DD, Guevara-Salinas A, Arce-Sillas A, et al. Increased Tc17 cell levels and imbalance of naïve/effector immune response in Parkinson's disease patients in a two-year follow-up: a case control study[ J ]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 378. DOI: 10.1186/s12967-021-03055-2.
- [ 45 ] Chen Y, Dai J, Tang L, et al. Neuroimmune transcriptome changes in patient brains of psychiatric and neurological disorders[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(2): 710-721. DOI: 10.1038/s41380-022-01854-7.
- [ 46 ] Berriat F, Lobsiger CS, Boillée S. The contribution of the peripheral immune system to neurodegeneration[ J ]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(6): 942-954. DOI: 10.1038/s41593-023-01323-6.
- [ 47 ] Gros F, Muller S. The role of lysosomes in metabolic and autoimmune diseases[ J ]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6): 366-383. DOI: 10.1038/s41581-023-00692-2.
- [ 48 ] Weiss F, Labrador-Garrido A, Dzamko N, et al. Immune responses in the Parkinson's disease brain[ J ]. *Neurobiol Dis*, 2022, 168: 105700. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105700.
- [ 49 ] Schonhoff AM, Williams GP, Wallen ZD, et al. Innate and adaptive immune responses in Parkinson's disease[ J ]. *Prog Brain Res*, 2020, 252: 169-216. DOI: 10.1016/bs.pbr.2019.10.006.
- [ 50 ] Vole D, Poewe W, Kutzelnigg A, et al. Safety and immunogenicity of the  $\alpha$ -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial[ J ]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(7): 591-600. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30136-8.
- [ 51 ] Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, et al. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease[ J ]. *N Engl J Med*, 2022, 387(5): 421-432. DOI: 10.1056/NEJMoa2202867.

(收稿日期: 2023-10-21)

(本文编辑: 郑圣洁)