生物信息学分析 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003383

阿尔茨海默病患者外周血和海马组织共表达差异基因的生物信息学分析

钟逸诗，吴茵如，高　健，宋玮琦，陈沛良，陈子婷，吴娴波
（南方医科大学公共卫生学院流行病学系，广州　510515）

【摘　要】目的：基于生物信息学筛选阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）患者外周血和海马组织中有共同表达趋势的差异基因，为AD的诊断、治疗靶点的筛选提供新的思路。**方法：**从基因表达综合数据库（Gene Expression Omnibus，GEO）下载关于AD的数据集GSE97760（9例AD、10例健康对照）、GSE5281（10例AD、13例健康对照）进行生物信息学分析。分别筛选AD患者外周血和海马组织的差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs），并确定2个数据集中有共同表达趋势的DEGs。对共表达DEGs进行基因本体论（Gene Ontology，GO）富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路分析，构建蛋白互作（protein-protein interaction，PPI）网络进一步筛选关键基因，并对关键基因进行验证。**结果：**基于对2个GEO数据集的综合分析，共筛选出669个共表达DEGs，包括64个上调DEGs、605个下调DEGs，GO和KEGG分析分别揭示了174个关键条目、40个关键通路，主要在RNA聚合酶的转录调控、神经胶质瘤通路等方面显著富集。通过PPI网络进一步筛选出10个与AD相关的关键基因*TP53*、*PTEN*、*HNRNPC*、*EIF4G1*、*SF3B1*、*SRSF11*、*PIK3R1*、*RBM39*、*LUC7L3*、*RBM25*，其中*PTEN*、*HNRNPC*、*SF3B1*、*PIK3R1*、*LUC7L3*在数据集GSE48350中得到了验证。**结论：**本研究筛选得出的5个值得进一步研究的关键基因（*PTEN*、*HNRNPC*、*SF3B1*、*PIK3R1*、*LUC7L3*），可作为AD诊断的潜在生物标志物。

【关键词】阿尔茨海默病；生物信息学；GEO数据库；海马组织；基因
【中图分类号】R749　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-11-16

Bioinformatics analysis of differentially co-expressed genes in peripheral blood and hippocampal tissue of patients with Alzheimer's disease

Zhong Yishi，Wu Yinru，Gao Jian，Song Weiqi，Chen Peiliang，Chen Ziting，Wu Xianbo
（*Department of Epidemiology，School of Public Health，Southern Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To determine differentially co-expressed genes in the peripheral blood and hippocampal tissue of patients with Alzheimer's disease（AD）by bioinformatics analysis，and to provide new ideas for AD diagnosis and therapeutic target selection. ***Methods*：**We downloaded the AD-associated datasets GSE97760（9 cases of AD and 10 healthy controls）and GSE5281（10 cases of AD and 13 healthy controls）from the Gene Expression Omnibus（GEO）database for bioinformatics analysis. We selected differentially expressed genes（DEGs）in the peripheral blood and hippocampal tissues of patients with AD separately；identified the co-expressed DEGs in the two datasets；then performed Gene Ontology（GO）analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes（KEGG）pathway analysis on the co-expressed DEGs；and constructed a protein-protein interaction（PPI）network to further determine the key genes，followed by validation. ***Results*：**Through the comprehensive analysis of the two GEO datasets，a total of 669 co-expressed DEGs were selected，including 64 up-regulated DEGs and 605 down-regulated DEGs. The GO and KEGG analyses selected 174 key items and 40 key pathways，respectively，which were significantly enriched mainly in the transcriptional regulation of RNA polymerase and glioma pathway. The PPI network determined 10 key AD-related genes：*TP53*，*PTEN*，*HNRNPC*，*EIF4G1*，*SF3B1*，*SRSF11*，*PIK3R1*，*RBM39*，*LUC7L3*，and *RBM25*，of which *PTEN*，*HNRNPC*，*SF3B1*，*PIK3R1*，and *LUC7L3* were validated in the dataset GSE48350. ***Conclusion*：**The five key genes（*PTEN*，*HNRNPC*，*SF3B1*，*PIK3R1*，and *LUC7L3*）selected in this study may serve as potential biomarkers for AD diagnosis，which deserve further research.

【Key words】Alzheimer's disease；bioinformatics；GEO database；hippocampal tissue；gene

作者介绍：钟逸诗，Email：jacky19970422@163.com，研究方向：认知功能受损疾病研究。
通信作者：吴娴波，Email：wuxb1010@smu.edu.cn。
基金项目：广东省高水平大学建设计划资助项目（编号：G623330580）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231227.1611.008（2023-12-29）

阿尔茨海默病（Alzheimer′s disease，AD）是一种常见的临床退行性疾病，可严重影响老年人生活质量[1]。至今，AD发生发展的确切机制尚未明确，且现有治疗手段疗效不佳，而早期诊断和干预有望延缓或阻止AD发生[2]。目前AD诊断的生物标志物研究多集中在基于脑组织和脑脊液检测的生物标志物[2]。由于海马组织的病理改变与细胞外淀粉样蛋白（β-amyloid protein，Aβ）沉积、tua蛋白磷酸化、衰老等目前公认的AD病理进程密切相关[3]，已有部分研究探讨海马组织的异常表达基因在AD中的关键作用[4]。基于海马组织检测的生物标志物虽有较高的诊断价值，但由于样本的高侵入性收集过程和检测的高成本，大众更容易接受微创且成本低廉的外周血生物标志物检测。因此，本研究利用基因表达综合数据库（Gene Expression Omnibus，GEO）数据库中的人类基因表达数据进行生物信息学分析，试图在外周血和海马组织中找到有共同表达趋势的差异基因，为AD的诊断提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究使用的资料来自GEO（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo）。选取2组AD相关数据集：GSE97760（GPL16699），获取19个外周血样本，包含9例AD患者和10例健康对照；GSE5281（GPL570），选取其中23个海马组织样本，包含10例AD患者和13例健康对照。

1.2 数据预处理和差异基因分析

利用GEO2R在线工具（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/）分别对GSE97760、GSE5281数据集进行基因的差异表达分析[5]，采用R（版本4.3.1）的ggplot包绘制2个数据集的差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs）火山图。以$\log_2$FC绝对值≥1（FC: fold change）和调整后的P<0.05为筛选条件筛选DEGs。利用Venn图绘制工具（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html）分别对2个数据集上调及下调的DEGs取交集，确定2个数据集中有共同表达趋势的DEGs。

1.3 GO富集与KEGG通路富集分析

为了在功能层面上分析共表达DEGs，利用DAVID在线生物信息库（https://david.ncifcrf.gov/）对共表达DEGs进行基因本体论（Gene Ontology，GO）富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路分析[6]，得到富集的生物过程及通路，筛选标准为P<0.05。

1.4 PPI网络构建及关键基因筛选

利用STRING数据库[7]（http://www.string-db.org/），以互作评分>0.7为条件对共表达DEGs构建蛋白互作（protein-protein interaction，PPI）网络，使用Cytoscape（版本3.10.0）软件对共表达DEGs所编码蛋白质的相互作用进行可视化展示，并利用Cytoscape的MCODE插件筛选核心模块。通过Cytoscape的插件CytoHubba计算参数来评价网络中每个节点在功能上的重要性，筛选参数为度中心性（degree centrality，DC）。利用degree算法计算PPI网络中的基因得分，取排名前10的基因作为本研究的关键基因[8]。

1.5 关键基因的验证

采用GSE48350（GPL570）数据集的62例海马样本进行验证，分析筛选出的关键基因在AD患者（19例）及健康对照（43例）中的表达量是否有差异。使用GEO2R在线工具进行分析。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 共表达DEGs的筛选

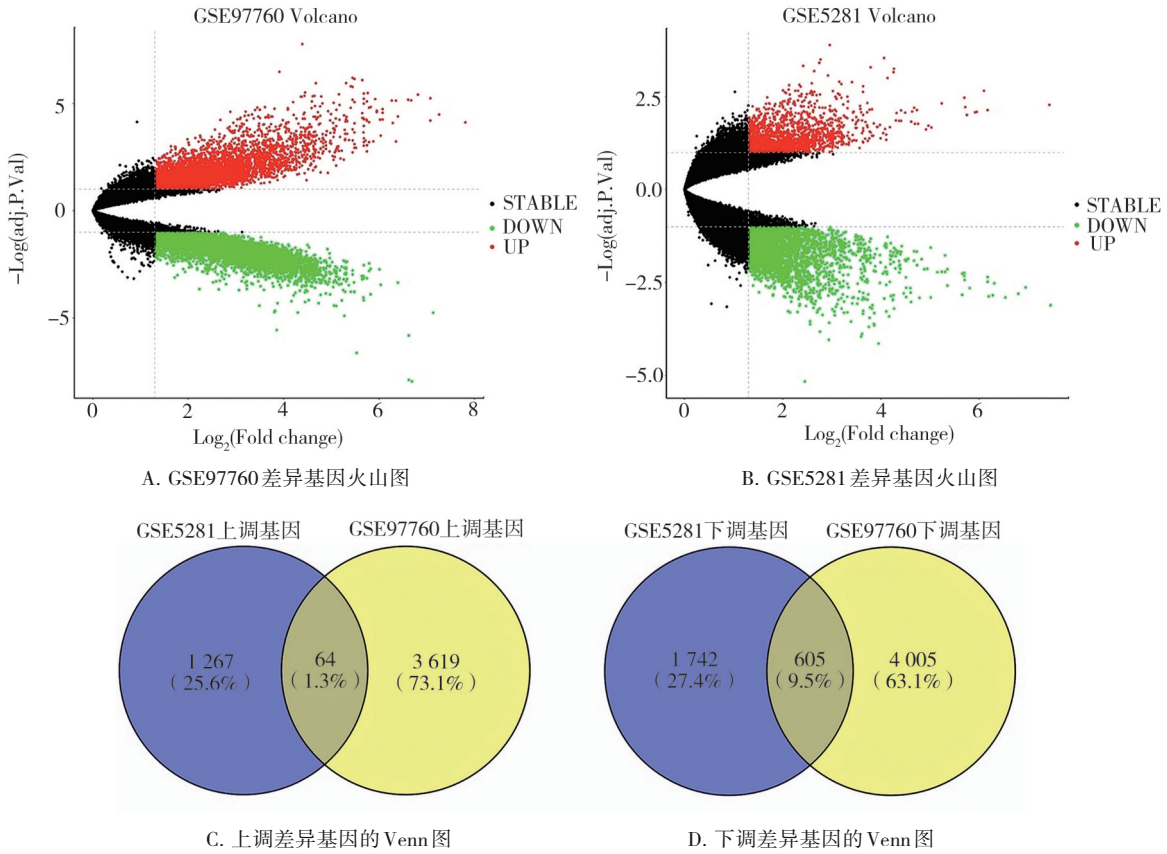
分别对GSE97760、GSE5281进行基因的差异表达分析，用R绘制火山图（图1A、B）。在GSE97760数据集中筛选出8 293个DEGs，上调3 683个，下调4 610个；在GSE5281数据集中筛选出3 678个DEGs，上调1 331个，下调2 347个。分别对2个数据集上调及下调的DEGs作Venn图取交集，得到669个有共同表达趋势的DEGs，包括64个上调DEGs、605个下调DEGs（图1C、D）。

2.2 共表达DEGs的富集分析

对669个共表达DEGs进行GO富集和KEGG通路富集分析，得到P<0.05的GO条目共174个，生物过程（biological process，BP）条目78个，细胞组成（cell component，CC）条目46个，分子功能（molecular function，MF）条目50个。GO富集分析提示，DEGs主要富集在调节RNA聚合酶Ⅱ启动子的转录及转录调控等生物过程；细胞组成层面DEGs主要参与细胞核、细胞质、核质等功能族；分子功能层面DEGs主要富集在蛋白质结合、金属离子结合和RNA结合等功能族（图2）。KEGG通路富集分析结果显示，P<0.05的条目40个，DEGs在神经胶质瘤、mTOR信号通路、长寿调节途径、神经营养素信号通路以及Wnt信号转导途径等与AD相关的通路上显著富集（表1）。

2.3 DEGs所编码蛋白质的PPI网络分析

将筛选获得的669个共表达DEGs信息导入STRING数据库，除去孤立的节点，以互作评分>0.7为条件对共表达DEGs构建PPI网络，包括286个节点和1 042条边（图3A）。用Cytoscape的MCODE插件对PPI网络进行聚类分析，得到评分前3且具有显著性的核心模块。核心模块1评分8.600，包括11个基因：*SRSF11*、*PRPF40A*、*TCERG1*、*SF3B1*、*SREK1*、*RBM39*、*RBM25*、*RBM7*、*LUC7L3*、*PNISR*、*SRRM2*，主要生物学功能富集在RNA剪接；核心模块2评分5.455，包括12个基因：*DDX3X*、*FXR1*、*CREB1*、*DDX6*、*TIA1*、*TP53*、*G3BP1*、*PTEN*、*AKT3*、*CAPRIN1*、*EIF4G1*、*JUN*，主要生物学功能富集在翻译负调控、凋亡过程；核心模块3评分4.000，包括4个基因：*SMC5*、*ESCO1*、*STAG1*、*STAG2*，主要生物学功能富集在姐妹染色单体结合。



A. GSE97760差异基因火山图　　B. GSE5281差异基因火山图

C. 上调差异基因的Venn图　　D. 下调差异基因的Venn图

图1　差异表达基因的识别

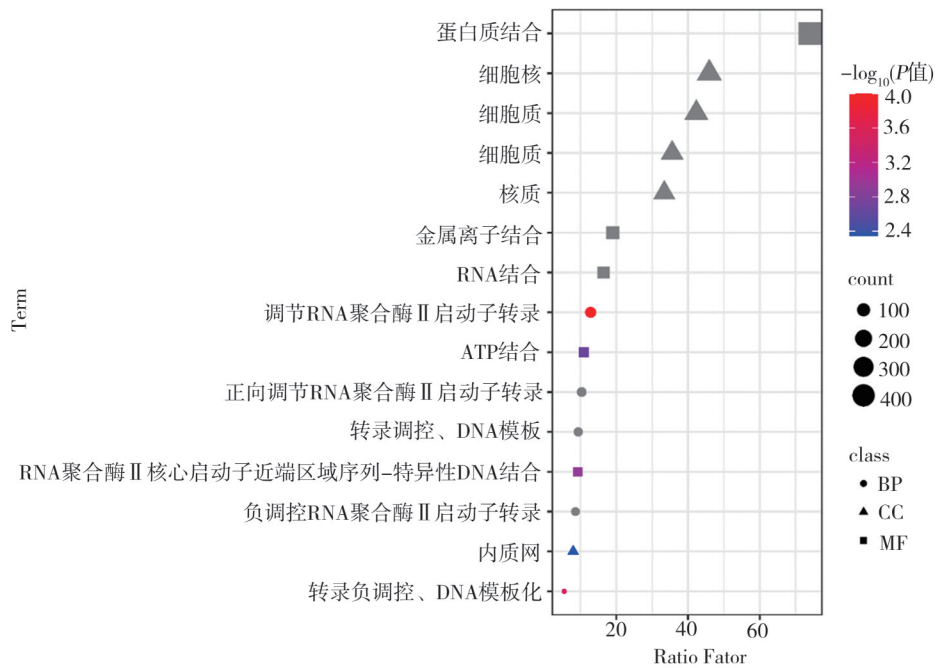


图2　GO分析气泡图

2.4　筛选PPI网络中的关键基因

采用degree算法计算PPI网络的基因得分，排名前10的基因作为本研究的关键基因，按照degree算法得分排序分别为*TP53*、*PTEN*、*HNRNPC*、*EIF4G1*、*SF3B1*、*SRSF11*、*PIK3R1*、*RBM39*、*LUC7L3*、*RBM25*（图3B），除了EIF4G1为上调基因，其余均为下调基因。关键基因中，*SF3B1*、*SRSF11*、*RBM39*、

表1 KEGG通路富集分析

富集项目	基因数	*P*值	富集项目	基因数	*P*值
子宫内膜癌	10	<0.001	心肌细胞中的肾上腺素能信号传导	12	0.010
胶质瘤	11	<0.001	慢性髓性白血病	8	0.010
乳腺癌	14	0.001	内分泌抵抗	9	0.012
大肠癌	10	0.002	醛固酮的合成和分泌	9	0.012
人乳头状瘤病毒感染	22	0.002	C型凝集素受体信号通路	9	0.017
黑色素瘤	9	0.002	胰岛素抵抗	9	0.021
肝细胞癌	14	0.003	昼夜节律	5	0.022
胃癌	13	0.003	RIG-I样受体信号通路	7	0.024
单纯疱疹病毒1感染	29	0.003	胆碱能突触	9	0.027
卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染	15	0.003	丙型肝炎	11	0.027
前列腺癌	10	0.004	GnRH信号通路	8	0.028
mTOR信号通路	13	0.004	甲状腺癌	5	0.029
甲状腺激素信号通路	11	0.005	胰岛素信号通路	10	0.030
病毒致癌	15	0.005	雌激素信号通路	10	0.031
癌症中的蛋白聚糖	15	0.006	乙型肝炎	11	0.033
肌动蛋白细胞骨架的调节	16	0.006	自噬--动物	10	0.035
内分泌调控的钙重吸收	7	0.006	神经营养素信号通路	9	0.035
长寿调节途径	9	0.007	癌症中的胆碱代谢	8	0.035
非小细胞肺癌	8	0.008	鞘磷脂信号通路	9	0.038
催产素信号通路	12	0.010	Wnt信号转导途径	11	0.045

LUC7L3、*RBM25*是核心模块1的基因，*TP53*、*PTEN*、*EIF4G1*是核心模块2的基因。关键基因在*GSE5281*、*GSE97760*两个数据集中的详细表达情况见表2。

2.5 关键基因的验证

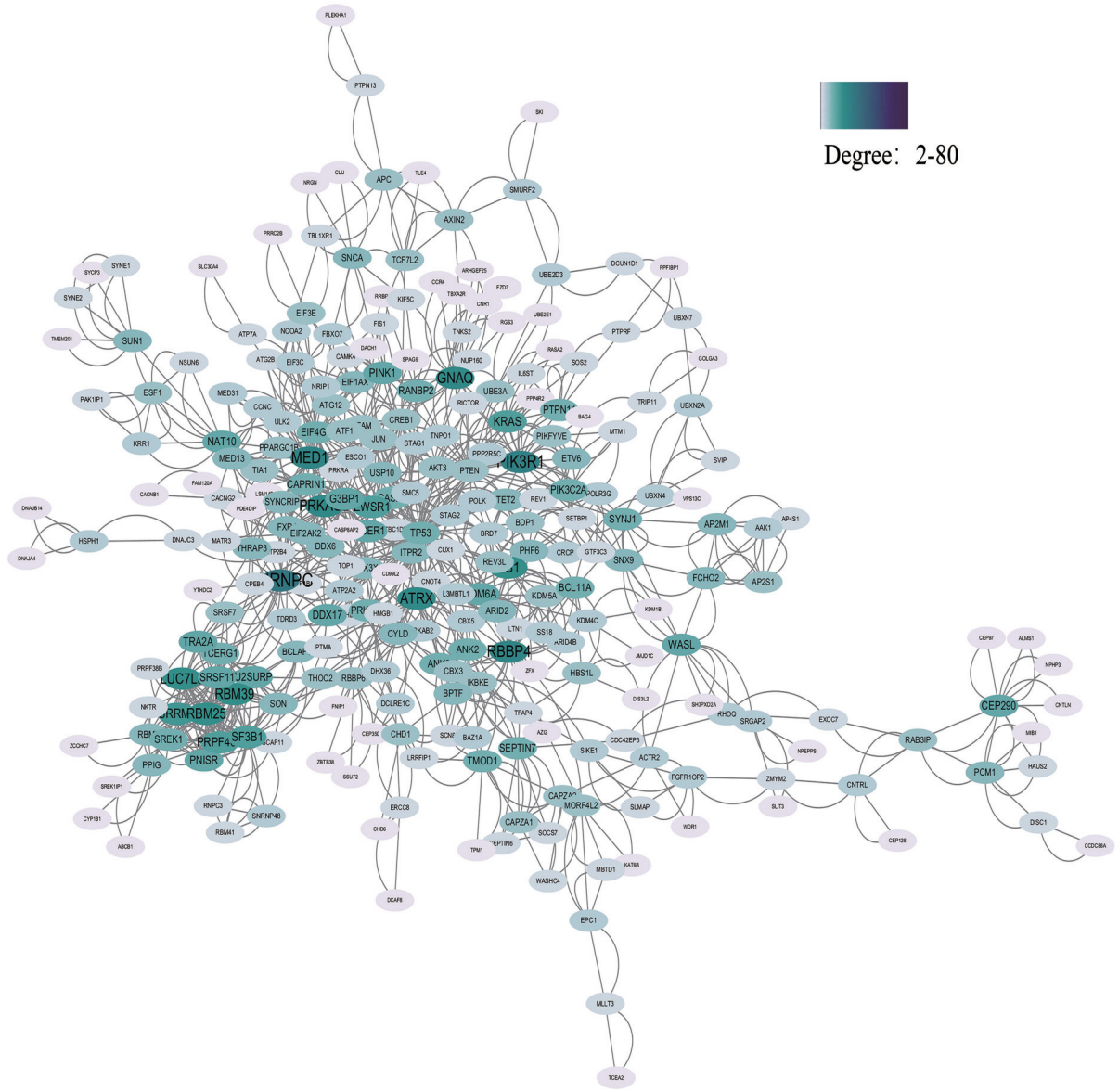
结果显示，在验证集GSE48350中*TP53*、*EIF4G1*、*SRSF11*在AD中为上调，*PTEN*、*HNRNPC*、*SF3B1*、*PIK3R1*、*RBM39*、*LUC7L3*、*RBM25*在AD中均为下调。除了*TP53*、*SRSF11*的表达趋势与本研究得出的结果相反，其余8个关键基因的表达趋势均与本研究得出的结果相同，且其中*PTEN*、*HNRNPC*、*SF3B1*、*PIK3R1*、*LUC7L3*的差异具有统计学意义（表3）。

3 讨 论

本研究对GEO数据库中的19例外周血样本（GSE97760）和23例海马组织样本（GSE5281）进行生物信息学分析，筛选出外周血和海马组织中有共同表达趋势的669个DEGs，并进一步分析得到5个值得进一步研究的关键基因（*PTEN*、*HNRNPC*、*SF3B1*、*PIK3R1*、*LUC7L3*），以尝试在没有脑部组织的情况下，通过外周血检测诊断AD。目前关于外周血和海马组织共表达DEGs的研究较少，关键基因与AD相关的证据也较少，本研究筛选的关键基因可能是潜在的外周血和海马组织共同的AD生物标志物，可为AD的诊断和治疗靶点的探索提供新思路。

磷酸酶和张力蛋白同系物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）是于1997年被发现的肿瘤抑制基因，属蛋白酪氨酸磷酸酶，是细胞信号转导的关键调控分子之一，其酶活性受氧化还原调节、磷酸化与去磷酸化调节等多种因素调节[9]。KEGG富集分析中，PTEN在mTOR信号通路、PI3K-Akt信号通路、长寿调节通路、细胞衰老以及轴突再生等AD相关的通路中发挥重要作用。mTOR的上游存活PI3K-Akt通路调节mTOR活性，在AD的进程中发挥重要作用[10]。PTEN还参与脑缺血、帕金森病等神经损伤的相关疾病进程[11]，表明其与中枢神经系统的正常功能维持和发育密切相关[12]。有研究证实，海马神经元中PTEN的异常表达促进了神经元的死亡，并提出PTEN可能是涉及细胞凋亡和兴奋毒性的神经退行性疾病的潜在治疗靶点[13]。PTEN可改变神经元对谷氨酸的敏感性，这也表明PTEN在调节突触可塑性方面发挥作用，而AD的预后与突触可塑性密切相关[13]。研究表明在AD患者死后，PTEN免疫阳性反应的神经元细胞数显著减少[14-15]，海马、大脑皮层还可检测到PTEN水平的显著下降[15]，这与本研究得出的结果一致。

异质性核糖核蛋白C（heterogeneous nuclear ri-



A. 共表达 DEGs 的蛋白互作网络

B. degree 算法前十基因

注：图中颜色越深表明 degree 得分越高。

图 3　蛋白互作网络以及 degree 算法前十基因

表2 关键基因在GSE5281、GSE97760的详细表达

基因	数据集	logFC	*P*值	调整后*P*值
TP53	GSE5281	−1.550	<0.001	0.008
	GSE97760	−1.650	<0.001	0.020
PTEN	GSE5281	−2.180	0.002	0.022
	GSE97760	−1.040	0.010	0.030
HNRNPC	GSE5281	−2.230	0.001	0.011
	GSE97760	−1.040	0.010	0.030
EIF4G1	GSE5281	1.130	<0.001	0.030
	GSE97760	1.957	0.002	0.012
SF3B1	GSE5281	−1.410	<0.001	<0.001
	GSE97760	−2.491	0.000	0.000
SRSF11	GSE5281	−1.640	<0.001	0.005
	GSE97760	−1.302	0.003	0.019
PIK3R1	GSE5281	−1.600	<0.001	0.008
	GSE97760	−1.550	<0.001	<0.001
RBM39	GSE5281	−1.550	<0.001	0.001
	GSE97760	−1.496	0.002	0.014
LUC7L3	GSE5281	−1.770	<0.001	0.002
	GSE97760	−2.198	0.000	0.000
RBM25	GSE5281	−1.560	<0.001	0.011
	GSE97760	−2.086	<0.001	<0.001

bonucleoprotein C，HNRNPC）是参与剪接调控的重要蛋白，属于异质性核糖核蛋白亚家族。KEGG富集分析中，HNRNPC主要参与遗传信息处理、转录、剪切体等通路。HNRNPC能够通过剪接体调控下游mRNA的可变剪接，研究表明，AD发生发展过程中有多种mRNA剪接发生异常调控，HNRNPC在其中起重要调控作用[16]。在AD进程中，HNRNPC蛋白表达量的异常可致Aβ的前体样蛋白翻译量增加，从而导致Aβ沉积增多[17]，促进AD的发展；HNRNPC表达异常还可导致细胞的新陈代谢障碍以及应激反应，促进细胞凋亡[18]，提示HNRNPC与AD进程的密切关联。

剪接因子3b亚基1（splicing factor 3b subunit 1，SF3B1）是一种蛋白质编码基因。KEGG富集分析中，与HNRNPC类似，SF3B1主要参与遗传信息处理、转录、剪切体等通路。SF3B1突变已在多种骨髓恶性肿瘤中发现，目前研究主要关注SF3B1在骨髓增生异常综合征等血液恶性肿瘤、乳腺癌和葡萄膜黑色素瘤中的作用[19]。目前SF3B1与AD相关的证据仍较少，SF3B1在AD中的作用值得进一步研究。

磷酸肌醇-3-激酶调节亚基1（phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1，PIK3R1）是磷酸肌醇-3-激酶（phosphoinositide-3-kinase，PI3K）的异构体之一。KEGG富集分析中，PIK3R1参与了mTOR信号通路、PI3K-Akt信号通路、细胞凋亡、长寿调节途径、细胞衰老、轴突引导、Toll样受体信号通路以及阿尔茨海默病通路等多个AD相关的通路。Vanhaesebroeck B等[20]提出PI3K通路在正常细胞和恶性细胞的增殖、凋亡和新陈代谢中都扮演着重要角色。有动物研究表明，PIK3R1变异会损害PI3K/Akt/GSK-3β信号通路，而这一途径对AD具有保护作用[21]。另外，研究证实在槲皮素治疗后AD患者的PIK3R1水平显著增加，这表明PIK3R1可能是AD的诊断生物标志物以及槲皮素治疗的靶点[22]，说明进一步研究PIK3R1在AD患者诊断和治疗中的作用是非常有必要的。

类LUC7-3前核糖核酸剪接因子（LUC7 like 3 pre-mRNA splicing factor，LUC7L3）是一种蛋白质编码基因，目前研究主要关注LUC7L3与肾细胞癌、乳腺癌的关联[23]。有研究提出LUC7L3与神经胶质瘤细胞凋亡相关[24]，Tang RH等[25]提供了LUC7L3可能介导轻度认知功能受损病理变化的证据，Bishof I等[26]提出LUC7L3可与AD大脑中的tau相互作用，介导与病理性AD特异性tau异构体的共聚集。目前LUC7L3与AD关联的证据仍较少，进一步探索LUC7L3在AD中的价值具有重要意义。

本研究存在一定的不足之处。一方面是样本

表3 关键基因在GSE48350的详细表达

基因	基因全称	*t*值	logFC	*P*值
TP53	tumor protein p53	1.042	0.138	0.301
PTEN	phosphatase and tensin homolog	−3.809	−0.337	<0.001
HNRNPC	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C（C1/C2）	−2.259	−0.318	0.027
EIF4G1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	2.000	0.164	0.050
SF3B1	splicing factor 3b subunit 1	−2.343	−0.493	0.022
SRSF11	serine and arginine rich splicing factor 11	2.546	0.334	0.014
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1	−2.044	−0.416	0.045
RBM39	RNA binding motif protein 39	−1.721	−0.366	0.090
LUC7L3	LUC7 like 3 pre-mRNA splicing factor	−2.219	−0.316	0.030
RBM25	RNA binding motif protein 25	−1.734	−0.426	0.088

量较小，这可能也是TP53、SRSF11在验证集中得出相反结果的原因，接下来还需扩大样本量进行探索；另一方面是未能通过实验进一步验证这些关键DEGs在AD发生发展过程中的表达变化，还需更多的实验研究加以验证。

综上所述，本研究基于生物信息学方法筛选的外周血与海马组织有共同表达趋势的关键基因（*PTEN*、*HNRNPC*、*SF3B1*、*PIK3R1*、*LUC7L3*），可为基于海马组织样本或外周血样本诊断AD提供证据，为进一步揭示AD进程的分子机制以及诊断、治疗靶点的探索提供新思路。

参 考 文 献

[1] Zhang LX, Long JY, Jiang WS, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.

[2] Gupta Y, Lama RK, Kwon GR, et al. Prediction and classification of Alzheimer's disease based on combined features from apolipoprotein-E genotype, cerebrospinal fluid, MR, and FDG-PET imaging biomarkers[J]. Front Comput Neurosci, 2019, 13: 72.

[3] Lisman J, Buzsáki G, Eichenbaum H, et al. Publisher correction: viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(7): 1018.

[4] Gns HS, Rajalekshmi SG, Burri RR. Revelation of pivotal genes pertinent to Alzheimer's pathogenesis: a methodical evaluation of 32 GEO datasets[J]. J Mol Neurosci, 2022, 72(2): 303-322.

[5] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): e47.

[6] Sherman BT, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216-W221.

[7] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(Database issue): D447-D452.

[8] Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. CytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. BMC Syst Biol, 2014, 8(Suppl 4): S11.

[9] Yu CX, Li S, Whorton AR. Redox regulation of PTEN by S-nitrosothiols[J]. Mol Pharmacol, 2005, 68(3): 847-854.

[10] Heras-Sandoval D, Pérez-Rojas JM, Hernández-Damián J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration[J]. Cell Signal, 2014, 26(12): 2694-2701.

[11] Chang N, El-Hayek YH, Gomez E, et al. Phosphatase PTEN in neuronal injury and brain disorders[J]. Trends Neurosci, 2007, 30(11): 581-586.

[12] Backman S, Stambolic V, Mak T. PTEN function in mammalian cell size regulation[J]. Curr Opin Neurobiol, 2002, 12(5): 516-522.

[13] Gary DS, Mattson MP. PTEN regulates Akt kinase activity in hippocampal neurons and increases their sensitivity to glutamate and apoptosis[J]. Neuromolecular Med, 2002, 2(3): 261-269.

[14] Griffin RJ, Moloney A, Kelliher M, et al. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology[J]. J Neurochem, 2005, 93(1): 105-117.

[15] Rickle A, Bogdanovic N, Volkmann I, et al. PTEN levels in Alzheimer's disease medial temporal cortex[J]. Neurochem Int, 2006, 48(2): 114-123.

[16] Raj T, Li YI, Wong G, et al. Integrative transcriptome analyses of the aging brain implicate altered splicing in Alzheimer's disease susceptibility[J]. Nat Genet, 2018, 50(11): 1584-1592.

[17] Lee EK, Kim HH, Kuwano Y, et al. hnRNP C promotes APP translation by competing with FMRP for APP mRNA recruitment to P bodies[J]. Nat Struct Mol Biol, 2010, 17(6): 732-739.

[18] Mukherjee S, Singh N, Sengupta N, et al. Japanese encephalitis virus induces human neural stem/progenitor cell death by elevating GRP78, PHB and hnRNPC through ER stress[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(1): e2556.

[19] Tang YQ, Miao M, Han SY, et al. Prognostic value and clinical feature of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 133: 74-83.

[20] Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(3): 195-203.

[21] Curtis D, Bakaya K, Sharma L, et al. Weighted burden analysis of exome-sequenced late-onset Alzheimer's cases and controls provides further evidence for a role for $PSEN_1$ and suggests involvement of the PI3K/Akt/GSK-3β and Wnt signalling pathways[J]. Ann Hum Genet, 2020, 84(3): 291-302.

[22] Qi PF, Li J, Gao SC, et al. Network pharmacology-based and experimental identification of the effects of quercetin on Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 589588.

[23] Malouf GG, Su XP, Yao H, et al. Next-generation sequencing of translocation renal cell carcinoma reveals novel RNA splicing partners and frequent mutations of chromatin-remodeling genes[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(15): 4129-4140.

[24] Chin LS, Singh SK, Wang Q, et al. Identification of okadaic-acid-induced genes by mRNA differential display in glioma cells[J]. J Biomed Sci, 2000, 7(2): 152-159.

[25] Tang RH, Liu HY. Identification of temporal characteristic networks of peripheral blood changes in Alzheimer's disease based on weighted gene co-expression network analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 83.

[26] Bishof I, Dammer EB, Duong DM, et al. RNA-binding proteins with basic-acidic dipeptide (BAD) domains self-assemble and aggregate in Alzheimer's disease[J]. J Biol Chem, 2018, 293(28): 11047-11066.

（责任编辑：周一青）