

基于GEO数据库的生物信息学分析筛选结节性硬化症和复杂性热性惊厥共有癫痫相关差异基因

李茜雨, 鲍娟(湖北医药学院公共卫生与健康学院, 湖北十堰442000)

摘要:目的 基于生物信息学探讨结节性硬化症(TSC)与复杂性热性惊厥(CFS)的癫痫相关基因及其作用的分子机制, 挖掘出癫痫诊断的生物标志物和发病机制方面的相关线索。方法 从基因表达综合(GEO)数据库下载TSC的基因芯片数据GSE16969和CFS的CA3转录组谱GSE28674。借助R语言里的limma包来筛选出各自对应的差异表达基因(DEGs)。运用Venny平台, 筛选出两组差异基因中共有的部分。通过R语言中的clusterProfiler软件包, 针对这些DEGs展开基因本体(GO)以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)的富集分析工作。利用STRING数据库与Cytoscape软件对相关蛋白之间的相互作用情况进行分析, 找出共有的关键基因。结果 从数据GSE16969和GSE28674中分别筛选出1 136个和455个DEGs, 其中共有的差异基因41个。GO分析显示DEGs主要涉及囊泡介导的突触转运、突触囊泡周期、运输小泡、离子通道调节器活性等生物学过程。KEGG分析结果表明其在氮素代谢、钙信号通路、皮质醇的合成和分泌通路等通路中富集。对共有差异基因进行蛋白相互作用关系图制作, 并找出共有的关键基因ATP2B3、SNCB和NEFL。结论 通过生物信息学手段筛选出的关键基因, 可能参与癫痫的发生和发展, 可作为相关候选药物筛选的理论依据。

关键词: 生物信息学; 癫痫; 结节性硬化症; 复杂性热性惊厥; 差异表达基因

中图分类号: R741.1; Q786 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)03-104-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2026.03.019

Bioinformatics Analysis Based on GEO Database Identifies Epilepsy-Related Differentially Expressed Genes Common to Tuberous Sclerosis Complex and Complex Febrile Seizures

LI Qianyu, BAO Juan (School of Public Health and Health, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

Abstract: Objective To explore epilepsy-related genes and their molecular mechanisms in tuberous sclerosis complex (TSC) and complex febrile seizures (CFS) based on bioinformatics, and to identify potential biomarkers for epilepsy diagnosis and clues to its pathogenesis. **Methods** Gene expression microarray data (GSE16969) for TSC and CA3 transcriptome profiles (GSE28674) for CFS were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. Differentially expressed genes (DEGs) for each dataset were screened using the limma package in R language. Venny platform was used to identify the common DEGs between the two groups. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses of these DEGs were performed using the clusterProfiler package in R. Protein-protein interaction (PPI) networks were analyzed via the STRING database and Cytoscape software to identify shared key genes. **Results** A total of 1,136 DEGs were screened from GSE16969, and 455 DEGs from GSE28674, with 41 common DEGs identified between the two groups. GO analysis showed that the DEGs were primarily involved in biological processes such as vesicle-mediated synaptic transport, synaptic vesicle cycle, transport vesicles, and ion channel regulator activity. KEGG analysis revealed enrichment in pathways including nitrogen metabolism, calcium signaling pathway, and cortisol synthesis and secretion. A PPI network was constructed for the common DEGs, identifying three shared key genes: ATP2B3, SNCB, and NEFL. **Conclusions** The key genes identified through bioinformatics methods may be involved in the occurrence and development of epilepsy, providing a theoretical basis for screening related candidate drugs.

Keywords: bioinformatics; epilepsy; tuberous sclerosis complex; complex febrile seizures; differentially expressed genes

癫痫(epilepsy)是一种因中枢神经元异常放电所致的慢性神经系统疾病, 目前在中国神经系统疾病中患病率位居第二, 仅次于头痛^[1]。全球范围内癫痫病例约达7 000万例, 患病率约为5%。数据显示, 癫痫患者的死亡率较一般人群显著高出2~3倍^[2-3]。结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)属于

常染色体显性遗传类疾病, TSC患者临床表现可能会在大脑、皮肤、心脏、肺以及肾脏等部位发现肿瘤, 同时, 还会伴发癫痫发作、自闭症谱系障碍以及认知障碍等神经系统方面的病症^[4]。神经系统症状是TSC患者的主要表现之一, 在各类症状中, 癫痫出现的频率最高。在TSC患者里, 有80%~90%的人 would 经历癫

作者简介: 李茜雨(2000-), 女, 研究生在读, E-mail: 2625261285@qq.com。

通讯作者: 鲍娟(1983-), 女, 博士, 教授, E-mail: bao_0203@126.com。

痫发作。热性惊厥(febrile convulsions, FC)是一种常见神经系统急症,通常出现在上呼吸道感染或者别的感染性疾病初期^[5]。大多数患儿的预后良好,但也有可能复发和诱发癫痫。反复的发热性惊厥可能会损害记忆和认知功能。

在临床实践与疾病研究领域,TSC与复杂性热性惊厥(complex febrile seizures, CFS)虽分属不同疾病类型(TSC为遗传性疾病,CFS是神经系统急症),但二者在病理表现与疾病危害上存在显著共性,这正是本研究聚焦其癫痫相关基因的核心原因。因此,可考虑从多维度、多策略入手进行该疾病的预防。癫痫的发病确切分子机制尚不清楚,且临床上缺乏用于早期诊断及预后判断的生物标志物。近年来,随着高通量测序技术的快速发展,研究者得以获取海量生物数据。在此背景下,通过分析不同条件下的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),成为筛选新型有效分子靶点的重要策略。本研究中,拟采用生物信息学的研究手段,针对TSC与CFS在癫痫相关基因方面展开研究,为疾病的诊断治疗提供依托。

1 材料与方法

1.1 研究对象 从基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库中以“Epilepsy AND Tuberous sclerosis complex”“Epilepsy AND febrile convulsions”为关键词搜索并下载。TSC GSE16969的基因芯片数据是由BOER等人于2010年2月上传,属于人类的芯片基因表达谱相关的数据,所采用的芯片平台为GPL570。以手术切除治疗的癫痫患者的结节组织和周围组织为研究对象,共包含10例患者组织样本,其中6例癫痫组织是在进行癫痫手术的时候,通过切除皮质结节而获取到的;而4例对照组的组织样本,则是取自同一患者的尸检对照标本以及结节周围的组织。CFS GSE28674的基因数据是BANDO等人于2014年3月上传,为人类的芯片基因表达谱数据,芯片平台是GPL6480,以有或没有热性惊厥病史的颞叶癫痫患者手术获得的CA3外植体的转录组特征为研究对象,包含18例患儿的海马CA3转录组样本,这些样本具体来自两类患儿:一类是患有CFS且伴有明显特征的颞叶癫痫患儿6例;另一类则是未曾出现过热性惊厥的颞叶癫痫患儿12例。

1.2 方法

1.2.1 DEGs的筛选:先将TSC组织芯片数据GSE16969以及CFS GSE28674的数据与对应平台信息进行下载,随后运用软件4.4.2 R对数据进行处理。具体的过程中,使用到GEO query程序包以及limma程序包这两个工具,提取表达矩阵并将表达矩阵与基因名合并,将探针识别号转化为基因名称、构建分组矩阵和比较矩阵,再进行线性模型拟合和贝叶斯检验,设定

筛选DEGs的条件为: $P < 0.05$ 和 $|\log_2FC| > 1$ 。 $\log_2FC > 1$ 表示对应的是上调的DEGs; $\log_2FC < -1$ 则意味着对应的是下调的DEGs。再运用ggplot2包绘制火山图,来呈现通过筛选所得到的各自的差异基因。最终,借助Venny2.1.0在线分析网站(网址:<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)来确定二者共有的差异基因。

1.2.2 基因本体(GO)以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)的富集分析:首先利用org.Hs.eg.db软件包把差异基因的名称提取出来,把提取出来的名称转化为entrezID,随后运用R语言当中的clusterProfiler软件包针对DEGs开展GO以及KEGG富集分析工作, $P < 0.05$ 当判定差异具有统计学意义。

1.2.3 蛋白质互作(PPI)网络分析及关键基因筛选:通过利用STRING(版本为12.0,网址:<https://cn.string-db.org/>)进行在线计算,分析差异基因的蛋白质之间的相互作用网络。再将构建好的结果导入到Cytoscape软件中的插件CytoHubba,基于MCC算法计算权重并构建PPI图谱,实现关键基因的直观可视化呈现,连接度排在前10位的那些基因即为hub基因。hub基因能在特定的生物学过程中起到关键的调控作用,hub基因被认为是在DEGs集合中,调控能力最强的基因,而且,这些hub基因大多和各类疾病存在着紧密的关联。

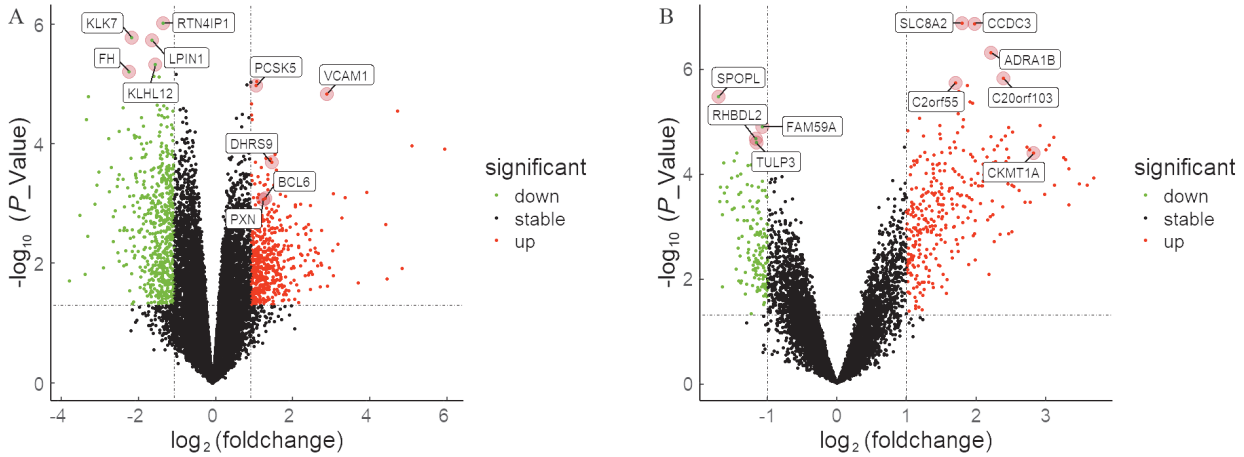
2 结果

2.1 DEGs的筛选 针对TSC的组织芯片数据GSE16969展开数据分析后,筛选出1136个DEGs,其中上调的基因548个,下调的基因588个,同时制作出了能够直观呈现相关情况的可视化火山图,见图1A。而对CFS的芯片数据GSE28674进行数据分析时,筛选出455个DEGs,其中上调基因314个,下调基因141个,也相应地制作了可视化火山图,见图1B。之后借助Venny2.1.0在线分析网站进行筛选,最终确定41个基因在TSC与CFS共同的差异基因,分别为:TULP3、CELF4、SNCB、TUSC3、TAGLN3、PPFIA4、CADPS、FBXO41、GFOD1、YWHAH、CNKSR2、CALY、KRT222、RGS7、PRKAR1B、SVOP、NEFL、KCNIP2、NCEH1、PTK2B、TMEM59L、ITPR1、FHL2、GDAP1L1、TDRD9、SLC2A14、SYNJ2、CA4、DDN、SV2B、IL6ST、KLHL4、RAB26、HLA-DPB1、ATP2B3、KIAA1324、SCN2B、TOB2、ARRDC4、STON1、CA12。

2.2 DEGs富集分析 GO分析表明DEGs的生物过程在突触中囊泡介导的转运、突触囊泡周期、兴奋性突触后电位的调节、胞质钙离子浓度的调节、膜电位的调节、神经元凋亡过程的负调控等有富集。细胞组件在运输囊泡膜、运输囊泡、谢弗侧支-CA1(海马CA1区)突触、突触小泡、神经元到神经元突触、胞

外生囊泡等有富集。分子功能在离子通道调节器活性、通道调节器活动、转运蛋白调节器活性、碳酸盐脱水酶活性、金属离子跨膜转运蛋白活性、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶结合、乙酰烷基甘油乙酰水解酶活性、肌醇1,4,5-三磷酸受体活性参与突触后胞质钙

水平的调节、P型钙转运蛋白活性参与突触前胞质钙离子浓度的调节等有富集。KEGG通路富集分析的结果表明,主要富集的通路是氮代谢、钙信号通路、皮质醇的合成与分泌、GnRH信号通路、唾液分泌、磷脂酰肌醇信号系统等通路。



A. 为TSC组差异基因火山图; B. 为CFS组差异基因火山图。红色小圆点为上调基因; 绿色小圆点为下调基因, 黑色小圆点为没有显著差异的基因。

图1 差异基因火山图

2.3 PPI网络的构建及关键基因的确定 将41个差异基因录入到STRING数据库当中, 利用这些基因来搭建起蛋白与蛋白之间相互作用的网络, 再把已经搭建好的相关结果导入至Cytoscape软件, 并绘制PPI网络图, 见图2。在这个PPI网络里, 节点的颜色以及大小能够体现其度数情况, 具体而言, 节点越大, 意味着度数越大, 而颜色越深, 同样也表示度数越大。通过cytoHubba插件筛选的10个hub基因依次为ATP2B3、SNCB、NEFL、CALY、SVOP、TAGLN3、CADPS、SV2B、CEL4和GDAP1L1, 见图3, 颜色越深, 则意味着富集分数越高, 其显著性也就越强。其中3个相对连接度最高的基因分别为ATP2B3、SNCB、NEFL。

3 讨论

研究表明^[6]: 癫痫是由多种因素导致的, 其发病机制目前还尚未被人们完全掌握。抗癫痫药物是临床控制癫痫发作最基础且有效的治疗手段, 但仍有30%的患者在接受足量、足疗程治疗后出现复发^[7]。生物信息学的蓬勃发展源于对生物信息开展全面系统分析的最新突破, 这一领域的进步为开拓创新性治疗方案提供了重要潜力^[8]。为深入解析癫痫的生物学行为及其分子机制, 以实现更精准的预后评估与新型药物靶点挖掘, 本研究借助生物信息学方法, 针对从GEO数据库获取的TSC、CFS这两种癫痫相关病症的生物芯片数据展开分析。

经过基因差异分析研究, 我们发现DEGs共41个。通过R语言clusterProfiler进行DEGs的GO富集

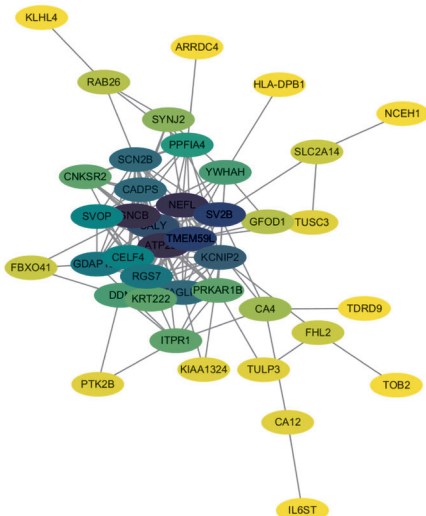


图2 差异表达基因 PPI 网络

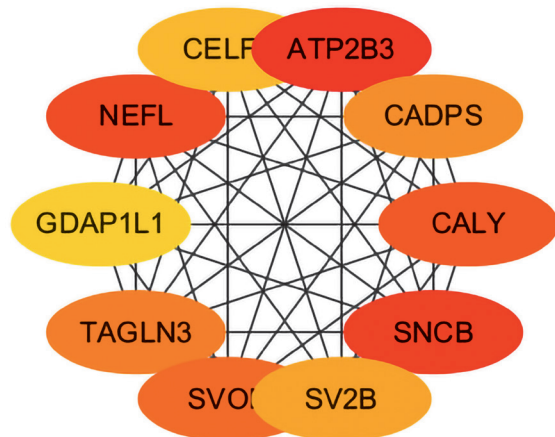


图3 PPI网络中筛选的核心基因

分析,其功能富集于突触传递与钙稳态调控过程,有力支持癫痫“突触病”理论。在突触传递中,囊泡介导的神经递质释放异常,可导致神经元兴奋性失衡;而钙离子作为关键信号分子,其浓度失调直接影响突触前后膜信号传导,触发异常放电。目前,众多已确认的突触蛋白相关基因被证实参与调控人类及小鼠癫痫的发病机制^[9]。突触作为神经系统中信息传递的基本功能单元,可分为电突触和化学突触两类。其中,电突触通过称为间隙连接的通道结构,允许带电离子及小分子物质直接跨细胞转移;而化学突触则通过传递兴奋性或抑制性信号,调节靶细胞产生动作电位的可能性,兴奋性信号增加激发概率,抑制性信号则降低该概率。GABA受体、谷氨酸、乙酰胆碱、去甲肾上腺素是作用于突触结构经典的化学性神经递质,所以GABA受体等是抗癫痫药物的核心靶点,在癫痫发生发展过程中占据重要地位^[10]。

KEGG通路富集分析的结果表明,主要富集的通路是氮代谢、钙信号通路、皮质醇的合成与分泌、GnRH信号通路、唾液分泌、磷脂酰肌醇信号系统等通路,进一步阐释癫痫病理机制。在神经退行性疾病或癫痫中,星形胶质细胞与神经元之间的谷氨酸-谷氨酰胺循环失调可能影响氮代谢,导致神经毒性^[11]。钙离子是突触前膜递质释放、突触后膜信号传导和神经元可塑性的核心调控因子^[12-13]。GnRH分泌不足或受体缺陷,导致性腺发育不全。GnRH在某些乳腺癌、前列腺癌中高表达,可能参与肿瘤增殖^[14]。

通过PPI及cytoHubba枢纽基因筛选,我们研究确定了3个关键枢纽基因。其中重组钙离子转运ATP酶B3(ATP2B3)基因是一个与细胞内钙稳态调节密切相关的基因,ATP2B3基因突变与多种疾病相关,与神经系统疾病相关,如脊髓小脑性共济失调,相关突变可能影响ATP2B3的功能,破坏细胞内钙稳态,进而影响神经细胞的正常功能和存活,导致共济失调等症状^[15-16]。与内分泌系统疾病相关,如醛固酮增多症,在肾上腺皮质球状带细胞里,钙离子的转运出现了异常情况,这种异常会对醛固酮的分泌产生刺激,从而导致醛固酮分泌过多,引发高血压、低血钾等临床表现^[17]。在本研究中,ATP2B3属于hub基因,其有着很高的连接度,这意味着它在与癫痫相关的方面发挥着重要的作用。SNCB基因也被称为 β -突触核蛋白基因,在人体中呈现出一定的组织表达特异性,在大脑中表达水平相对较高。可能参与神经元可塑性过程,有助于神经细胞之间的连接(突触)根据经历进行改变和适应,对学习和记忆至关重要。SNCB基因突变已被发现可导致帕金森病和阿尔茨海默病^[18]。SNCB基因突变还可能与一些其他神经系统疾病的发生有关,如某些类型的遗传性神经退行性疾病^[19]。其机制可能同样涉及到蛋白功能异

常导致的神经元损伤和死亡,但具体的病理生理过程可能因不同疾病而有所差异。不同的神经系统疾病有不同的症状表现,但总体上可能包括运动障碍、感觉异常、认知障碍、精神症状等多种表现,具体取决于疾病的类型和受累的神经部位。在本研究中,SNCB属于hub基因,能够当作对促进癫痫发生情况产生影响的诊断生物标志物。NEFL基因位于染色体8p21区域^[20]。染色体定位对于研究基因在基因组中的位置以及与其他基因的相对关系等方面很重要。它编码的蛋白分子量约为68kDa。蛋白分子量是蛋白的一个基本物理化学性质,这一参数在蛋白的分离、鉴定以及功能研究等过程中可能会起到参考作用。NEFL是神经元骨架蛋白之一,神经元骨架就像细胞的“内部支架”,为神经元提供机械支持,维持其形状并帮助抵抗物理压力。在维持神经细胞形态方面,NEFL发挥着重要作用^[21]。它通过参与细胞骨架的构建和调节,使得神经细胞能够保持其特有的形状,如具有长轴突和复杂树突分支的形态。在神经元疾病方面,NEFL发挥明确的作用。在肿瘤方面,研究发现NEFL在胃癌和乳腺癌组织中表达升高^[22-23]。

综上所述,本研究借助生物信息学对癫痫发生过程中可能存在的分子调控机制进行了探索,并选出了连接度最高的3个基因ATP2B3、SNCB和NEFL,可能成为癫痫诊断治疗的潜在靶点,为后续的药物研发与精准治疗开辟了新的道路。但本研究仅基于生物信息学预测,缺乏体内外实验验证关键基因功能,需要进一步的体内外实验来证实筛选出的核心基因在癫痫发生发展过程中的作用机制。

参考文献:

- [1] ZHANG S N, LI H M, LIU Q, et al. Eucommiae folium and active compounds protect against mitochondrial dysfunction-calcium overload in epileptic hippocampal neurons through the hypertrophic cardiomyopathy pathway[J]. *Neurochemical Research*, 2023, 48(9): 2674-2686.
- [2] PONG A W, XU K J, KLEIN P. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2023, 36(2): 77-85.
- [3] 张孟周,孙英富,侯伟良,等.癫痫发作伴急性心肌梗死死亡法医学鉴定1例[J]. *中国法医学杂志*, 2023, 38(1): 95-96.
- [4] ZHANG M Z, SUN Y F, HOU W L, et al. Forensic identification of death due to acute myocardial infarction complicated with epileptic seizure: a case report[J]. *Chinese Journal of Forensic Medicine*, 2023, 38(1): 95-96.
- [5] PFIRMANN P, COMBE C, RIGOTIER C. Tuberculous sclerosis complex: a review[J]. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42(10): 714-721..
- [6] 杨智全,王海青,支更花,等.外周血UCH-L1、NSE表达水平对热性惊厥患儿脑损伤及预后的评估价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(2): 162-164.
- [7] YANG Z Q, WANG H Q, ZHI G H, et al. Evaluation

(下转第141页)

- identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes[J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(4): 524-537.
- [16] GUO Y, SUN H Y, HOU S, et al. Inflammatory cytokines and stroke and its subtypes: a genetic correlation and two-sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16: 1294450.
- [17] ZHAO J H, STACEY D, ERIKSSON N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. *Nature Immunology*, 2023, 24(9): 1540-1551.
- [18] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 131.
- [19] POPA-FOTEAN M, FERDOSCHI C E, MICHEU M M. Molecular and cellular mechanisms of inflammation in atherosclerosis[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023, 10: 1200341.
- [20] COLLING M E, TOURDOT B E, KANTHI Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism[J]. *Circulation Research*, 2021, 128(12): 2017-2036.
- [21] PUCHENKOVA O A, SOLDATOV V O, BELYKH A E, et al. Cytokines in abdominal aortic aneurysm: master regulators with clinical application [J]. *Biomarker Insights*, 2022, 17: 11772719221095676.
- [22] STARK K, MASSBERG S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18(9): 666-682.
- [23] BURGESS S, SWANSON S A, LABRECQUE J A. Are mendelian randomization investigations immune from bias due to reverse causation?[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2021, 36(3): 253-257.
- [24] YUAN Shuai, BRUZELIUS M, XIONG Ying, et al. Overall and abdominal obesity in relation to venous thromboembolism[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, 19(2): 460-469.
- [25] LABRECQUE J A, SWANSON S A. Commentary: mendelian randomization with multiple exposures: the importance of thinking about time[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2020, 49(4): 1158-1162.
- 收稿日期: 2024-12-11
修回日期: 2025-02-17
- (上接第 107)
- value of UCH-L1 and NSE expression levels in peripheral blood on brain injury and prognosis in children with convulsions[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 19(2): 162-164.
- [6] FALCO-WALTER J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Seminars in Neurology*, 2020, 40(6): 617-623.
- [7] CROSS J H, COCK H. A perspective on cannabinoids for treating epilepsy: do they really change the landscape? [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 170: 107861.
- [8] DJULBEGOVIC M B, UVERSKY V N. Expanding the understanding of the heterogeneous nature of melanoma with bioinformatics and disorder-based proteomics[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 150: 1281-1293.
- [9] ZHU Z A, LI Y Y, XU J, et al. CDKL5 deficiency in adult glutamatergic neurons alters synaptic activity and causes spontaneous seizures via TrkB signaling[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(10): 113202.
- [10] PERUCCA E, PERUCCA P, WHITE H S, et al. Drug resistance in epilepsy[J]. *The Lancet Neurology*, 2023, 22(8): 723-734.
- [11] LIMÓN I D, ANGULO-CRUZ I, SÁNCHEZ-ABDON L, et al. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage, compromises memory function[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 578922.
- [12] MEDEIROS A T, GRATZ S J, DELGADO A, et al. Ca²⁺ channel and active zone protein abundance intersects with input-specific synapse organization to shape functional synaptic diversity[J]. *eLife*, 2024, 12: RP88412.
- [13] BAVELIER S. Synaptic transmission: a comprehensive review[J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2024, 7(1): 192.
- [14] CHEN C P, LU X. Gonadotropin-releasing hormone receptor inhibits triple-negative breast cancer proliferation and metastasis[J]. *Journal of International Medical Research*, 2022, 50(3): 3000605221082895.
- [15] VALLESE F, MASO L, GIAMOGANTE F, et al. The ataxia-linked E1081Q mutation affects the sub-plasma membrane Ca²⁺-microdomains by tuning PMCA3 activity[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(10): 855.
- [16] ZANNI G, CALÌ T, KALSCHUEUR V M, et al. Mutation of plasma membrane Ca²⁺ ATPase isoform 3 in a family with X-linked congenital cerebellar ataxia impairs Ca²⁺ homeostasis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(36): 14514-14519.
- [17] TAUBER P, AICHINGER B, CHRIST C, et al. Cellular pathophysiology of an adrenal adenoma-associated mutant of the plasma membrane Ca²⁺-ATPase ATP2B3[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(6): 2489-2499.
- [18] LAVEDAN C, LEROY E, TORRES R, et al. Genomic organization and expression of the human beta-synuclein gene (SNCB)[J]. *Genomics*, 1998, 54(1): 173-175.
- [19] No Authors Listed. NDEL length and haplotypes in the β-synuclein gene: a key to differentiate dementia with lewy bodies? [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021, 81(2): 853.
- [20] LEREBOURS F, OLSCHWANG S, THUILLE B, et al. Deletion mapping of the tumor suppressor locus involved in colorectal cancer on chromosome band 8p21[J]. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 1999, 25(2): 147-153.
- [21] HADDAD L A, SMITH N, BOWSER M, et al. The TSC1 tumor suppressor hamartin interacts with neurofilament-L and possibly functions as a novel integrator of the neuronal cytoskeleton[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(46): 44180-44186.
- [22] CHEN R, MASUO K J, YOGO A, et al. SNAIL regulates gastric carcinogenesis through CCN3 and NEFL[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(2): 190-201.
- [23] LI X Q, LI L, XIAO C H, et al. NEFL mRNA expression level is a prognostic factor for early-stage breast cancer patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31146.
- 收稿日期: 2025-05-01
修回日期: 2025-06-09