

基于GEO芯片筛选老年肌肉减少症的分子标记物

王健翔, 殷小焦, 张嘉跃, 穆茂容, 高云*

昆明市第一人民医院神经外科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年8月17日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月19日

摘要

目的: 基于基因表达综合(GEO)数据集, 利用生物信息学方法筛选并分析肌少症的潜在生物标志物。方法: 从GEO数据库中获取肌少症的数据集(GSE1428), 利用R语言读取并筛选出差异表达基因, 通过STRING数据库进行PPI蛋白互作以及使用Cytoscape 3.7.1软件的随机6种算法, 每种算法筛选出排名前20的基因, 取其交集得到关键Hub基因。使用DAVID数据库对关键Hub基因进行GO功能和KEGG富集分析。结果共筛选出969个差异表达基因, 其中上调基因469个, 下调基因429个。通过6种算法筛选并取交集, 获得8个关键Hub基因, 包括CUL7、CCND1、CYCS、ACTB、MAPK8、H3-3B、JUN、IGF1。GO功能富集分析共得到10个生物学过程条目, 4个细胞组分条目, 4个分子功能条目。KEGG通路富集分析得到20个条目。结论: 本研究筛选的8个Hub基因可能作为肌少症的潜在生物标志物, 为肌少症的诊断和治疗提供了新的参考依据。

关键词

肌少症, 生物信息学, 差异表达基因, 生物标志物

To Screen Molecular Markers for Sarcopenia in the Elderly Based on GEO Chips

Jianxiang Wang, Xiaojiao Yin, Jiayue Zhang, Maorong Mu, Yun Gao*

Department of Neurosurgery, Kunming First People's Hospital, Kunming Yunnan

Received: Aug. 17th, 2025; accepted: Sep. 11th, 2025; published: Sep. 19th, 2025

Abstract

Objective: To screen and analyze potential biomarkers of sarcopenia by bioinformatics method

*通讯作者。

文章引用: 王健翔, 殷小焦, 张嘉跃, 穆茂容, 高云. 基于 GEO 芯片筛选老年肌肉减少症的分子标记物[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1307-1316. DOI: 10.12677/acm.2025.1592625

based on integrated gene expression (GEO) dataset. Method: The sarcopenia data set (GSE1428) was obtained from the GEO database, the difference-expressed genes were read and screened by using R language, PPI protein interaction was carried out by using STRING database and 6 random algorithms using Cytoscape 3.7.1 software, and the top 20 genes were screened by each algorithm. The intersection of the key Hub genes was obtained. GO function and KEGG enrichment of key Hub genes were analyzed using DAVID database. Results: A total of 969 differentially expressed genes were screened, including 469 up-regulated genes and 429 down-regulated genes. Eight key Hub genes, including CUL7, CCND1, CYCS, ACTB, MAPK8, H3-3B, JUN and IGF1, were obtained through the selection and intersection of six algorithms. A total of 10 biological process items, 4 cell component items and 4 molecular function items were obtained by GO functional enrichment analysis. KEGG pathway enrichment analysis yielded 20 items. Conclusion: The 8 Hub genes screened in this study may be used as potential biomarkers of sarcopenia, providing a new reference for the diagnosis and treatment of sarcopenia.

Keywords

Sarcopenia, Bioinformatics, Differentially Expressed Genes, Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肌肉减少症(sarcopenia)又称肌少症,是一种常见的老年综合征,其特征为肌肉量减少、质量下降和躯体功能的减退[1],该病典型的临床表现为肌力下降、行走困难和四肢纤细等。越来越多的研究表明[2],肌少症与多种不良后果密切相关,包括增加老年人跌倒、骨折、躯体功能障碍的风险。在老龄化社会背景下,肌少症已成为全球面临的一个公共卫生挑战[3]。肌少症不仅会增加老年人的住院率和医疗成本,还会严重影响患者的生活质量,甚至缩短寿命[4]。因此,对肌少症的早期识别和干预至关重要,这不仅有助于改善老年人的生活质量,还能减轻医疗保健系统的负担[5]。由于肌少症的发病机制复杂,目前尚未完全明确其机制,虽然部分研究揭示了其发病的关键因素,但确切的发病机制仍在不断探索中。

生物信息学在识别疾病多通路和多靶点方面呈现出显著优势,不仅能通过大规模数据分析,还可以探讨多个信号通路的相互作用[6]。因此,本研究基于基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中肌少症患者的数据进行相关生物信息学分析。随后对差异表达基因进行深度筛选,识别在肌少症发展过程中可能具有潜在作用的关键基因,进一步探讨肌少症的关键分子机制,为肌少症治疗方案的开发提供新思路。

2. 材料与方法

2.1. 数据来源

GEO 数据库是由美国国家生物技术信息中心(NCBI)维护的一个公共数据库,专门用于存储和共享各类型的高通量基因,不仅可以进行差异基因的表达分析,而且还可以对特征基因进行筛选再分析。在 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gen/> [7])以“sarcopenia”为检索词,下载 GSE1428 数据集矩阵文件。GSE1428 源于 GPL96 平台[(HG-U133A) Affymetrix Human Genome U133A Array],其中该数据集包括 22 个样本,有 10 名(19 至 25 岁)和 12 名(70~80 岁)男性大腿肌肉样本。

2.2. 差异基因筛选与可视化

通过 GEO query 包, 读取 GSE1428 数据集并去除一个探针对应多个分子的探针, 随后利用 R 语言中的 limma 包对原始数据进行背景校正, 并采用箱线图和密度分布图进行质量控制, 剔除异常样本。数据经过分位数归一化处理, 以保证不同样本之间的表达水平具有可比性。之后, 通过主成分分析(principal component analysis, PCA)检查样本间整体分布的一致性, 结果显示样本间分布较为集中, 表明数据处理流程规范可靠。最后以 $|\log FC| > 1.5$ (差异倍数)、 $P < 0.05$ 为条件进行差异表达基因的筛选, 并对符合条件的差异表达基因使用 ggpubr 包绘制火山图和 pheatmap 包绘制热图。

2.3. 蛋白 - 蛋白相互作用分析(PPI)及 Hub 基因的筛选

从 GEO 数据库获取差异靶点数据后, 将其导入至 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/> [8]), 种属选择 “Homo sapiens”, 以获取靶点间的蛋白质 PPI 互作网络并下载 “tsv” 文件, 为后续分析做好准备。将该文件 “tsv” 导入 Cytoscape3.7.1 软件开展蛋白质 PPI 可视化分析。借助 Cytoscape3.7.1 软件内置插件 CytoHubba 进行差异基因的筛选, 此插件涵盖 12 种算法, 随机选取 6 种算法进行分析, 每种算法分别计算出排名前 20 个核心基因。并将 6 种算法的结果取交集得到关键 Hub 基因, 并对其基因进行可视化。

2.4. GO 及 KEGG 通路富集分析

将筛选的关键 Hub 基因导入到 DAVID 数据库(<http://david.ncifcrf.gov/> [9]), 以 “Homo sapiens” 及 “ $P < 0.05$ ” 为筛选条件, 进行 GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析。其中, GO 富集分析主要包括生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。随后, 通过微生信在线平台(<https://bioinformatics.com.cn/>)对筛选结果绘制气泡图, 来展示富集的 GO 条目和 KEGG 相关通路。

3. 结果

3.1. GEO 芯片差异性分析结果

通过 R 语言对 GSE1428 数据集进行预处理并绘制归一化箱式图和各组主要成分分析图(PCA)、通过归一化箱式图和 PCA 图可知, GSE1428 样本数据分布较为一致, 并且能直观展示样本的分布和聚类情况, 从

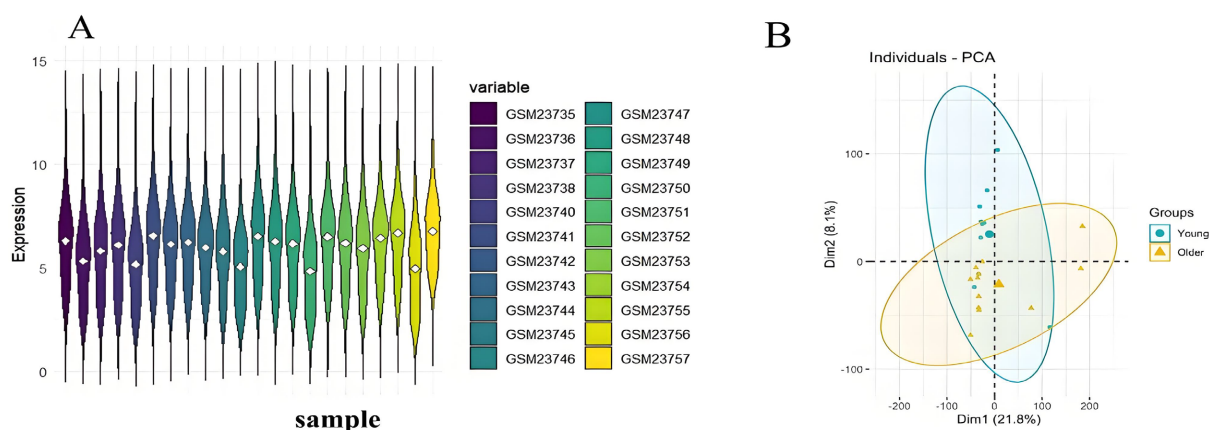


Figure 1. Normalized box plot and principal component analysis (PCA) plot; (A) normalized box plot: display the normalized results of GEO chip data, and show the distribution of different samples through box plots; (B) PCA diagram: Based on PCA, dimensionality reduction is performed on sample data to visualize the differences and clustering between different samples

图 1. 归一化箱式图和主要成分分析(PCA)图; (A) 归一化箱式图: 展示 GEO 芯片数据的归一化结果, 通过箱式图展示不同样本的分布情况; (B) PCA 图: 基于 PCA 对样本数据进行降维, 以可视化不同样本间的差异性和聚类情况

而保证后续分析的准确性和可比性(图 1(A), 图 1(B))。火山图以 $|\log FC| > 1.5$ 、 $P < 0.05$ 为条件筛选出差异表达基因 898 个, 其中上调基因 469 个, 下调基因 429 个, 将排名前 100 名的基因绘制热图(图 2(A), 图 2(B))。

3.2. PPI 网络构建及关键基因的选择

将筛选出的差异基因导入到 STRING 数据库, 选择 “Homo sapiens” 作为物种, 生成 PPI (蛋白质相互作用) 网络, 并将数据以 “tsv” 格式导出。然后, 将该文件导入 Cytoscape3.7.1 软件, 并去除不与其他蛋白质相互作用的节点, 最终获得 760 个节点和 3691 条边(图 3)。接着, 使用 CytoHubba 插件中的 12 种算法随机选取其中 6 种算法(Betweenness, BottleNeck, Closeness, Degree, EPC, MNC), 对网络中的基因进行评分, 筛选出每种算法排名前 20 的关键基因(表 1)。为进一步缩小关键基因的范围, 对上述 6 种算法筛选出的基因取交集, 并绘制交集的韦恩图。最终确定了 8 个关键基因, 包括细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1)、细胞色素 C (cytochrome C, CYCS)、 β -肌动蛋白(actin beta, ACTB)、丝裂原活化蛋白激酶 8 (mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)、H3.3 组蛋白 B (H3.3 histone B, H3-3B)、Jun 原癌基因(jun proto-oncogene, JUN)、类胰岛素生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1)、Cullin 蛋白(cullin7, CUL7), 这些基因被选定为肌少症研究中的核心候选基因(图 4)。

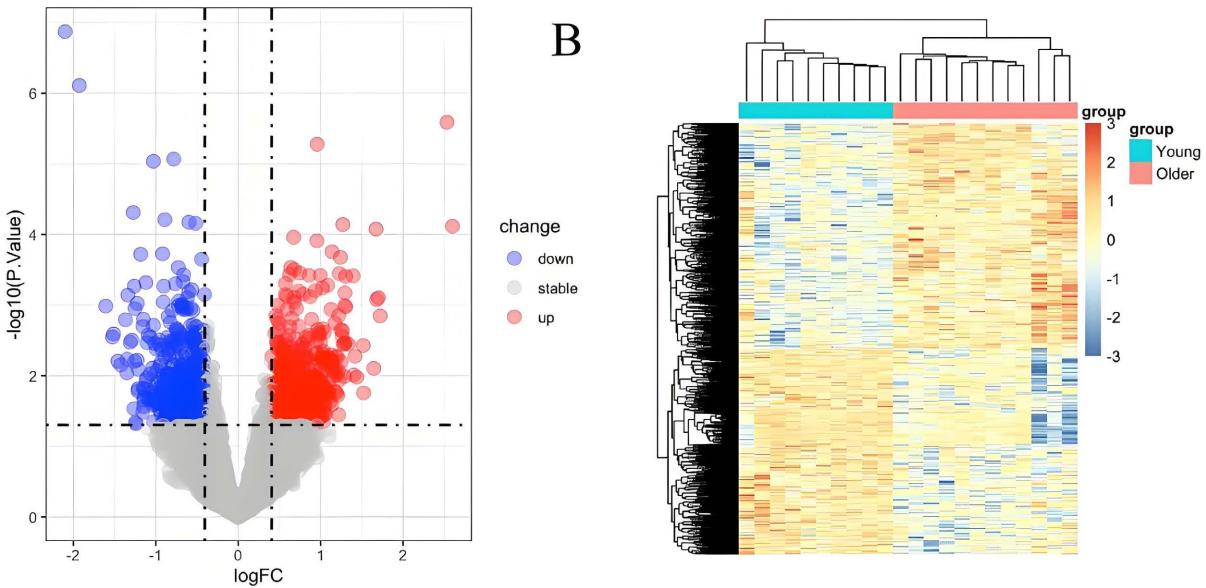


Figure 2. DEGs analysis of GSE1428 dataset; (A) Volcano diagram of differentially expressed genes: red represents upregulated genes, blue represents downregulated genes; (B) The heatmap of the top 100 differentially expressed genes displays clustering and differential features between samples

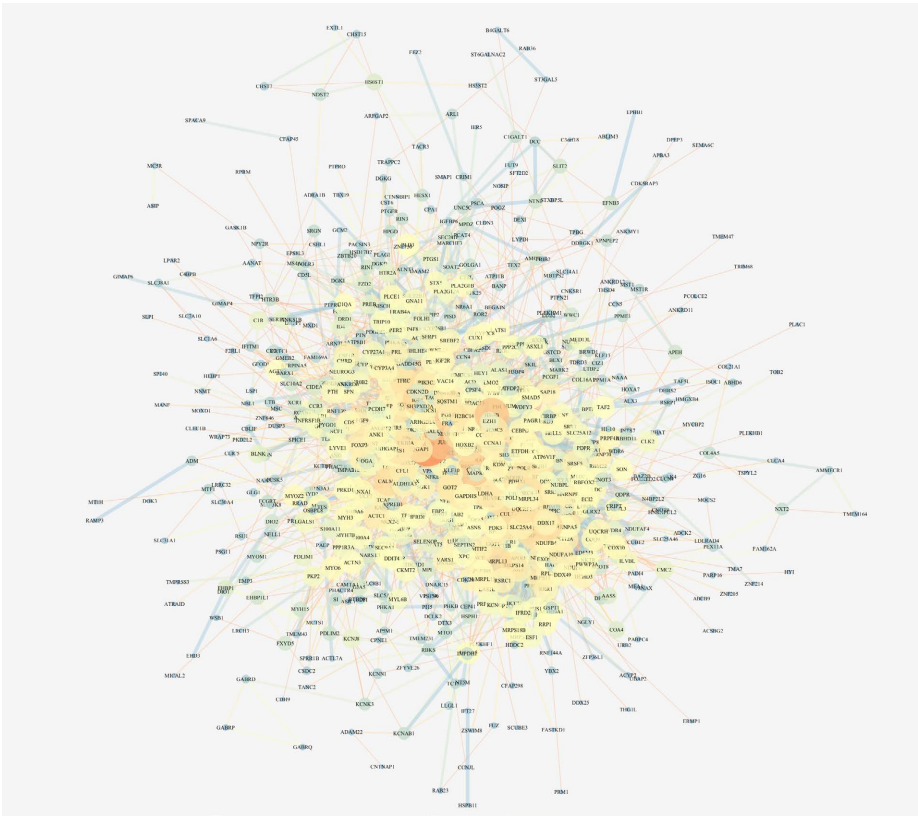
图 2. GSE1428 数据集的 DEGs 分析; (A) 差异基因火山图: 红色代表上调基因, 蓝色代表下调基因; (B) 差异基因前 100 的热图显示样本间的聚类 and 差异特征

Table 1. Top 20 core genes under 6 algorithms
表 1. 6 种算法下的前 20 位核心基因

Betweenness	BottleNeck	Closeness	Degree	EPC	MNC
MAPK8	MAPK8	MAPK8	MAPK8	MAPK8	MAPK8
H3-3B	H3-3B	H3-3B	H3-3B	ATP5MC3	H3-3B
ACTB	ACTB	ACTB	ACTB	H3-3B	ACTB
PRL	WNT5A	NFKBIA	CDKN1A	ACTB	NFKBIA

续表

PHGDH	PHGDH	CDKN1A	FOXO3	CDKN1A	CDKN1A
CCND1	POSTN	IRS1	CCND1	FOXO3	CCND1
ANK1	DDX17	PHGDH	CEBPB	PDHA1	CEBPB
CEBPB	CCND1	FOXO3	MRPL13	CCND1	MRPL13
POLR2A	POLR2A	CCND1	CYCS	ATP5PD	CYCS
MRPL13	MRPL13	CEBPB	ATP5F1B	CEBPB	ATP5F1B
IQGAP1	CUL7	STAT5A	CUL7	MRPL13	CUL7
CYCS	CYCS	CYCS	CALML4	CYCS	CALML4
CUL7	CALML4	CUL7	UQCRFS1	ATP5F1B	UQCRFS1
ATP5F1B	JUN	ATP5F1B	JUN	CUL7	JUN
CALML4	CYC1	CALML4	CYC1	UQCRFS1	CYC1
JUN	SQSTM1	JUN	ATP5F1C	JUN	MRPL4
TFRC	TFRC	PGK1	SUCLG1	CYC1	ATP5F1C
COPS5	COPS5	TFRC	TFRC	ATP5F1C	SUCLG1
IGF1	IGF1	IGF1	IGF1	SUCLG1	IGF1
PIK3R1	PIK3R1	PIK3R1	PIK3R1	IGF1	PIK3R1



注：节点代表蛋白质，节点之间的连线代表两个蛋白之间的相互作用。

Figure 3. Visualization of protein-protein interactions of differentially expressed genes in 22 samples of sarcopenia
图 3. 肌少症 22 个样本中差异基因的蛋白质-蛋白质相互作用可视图

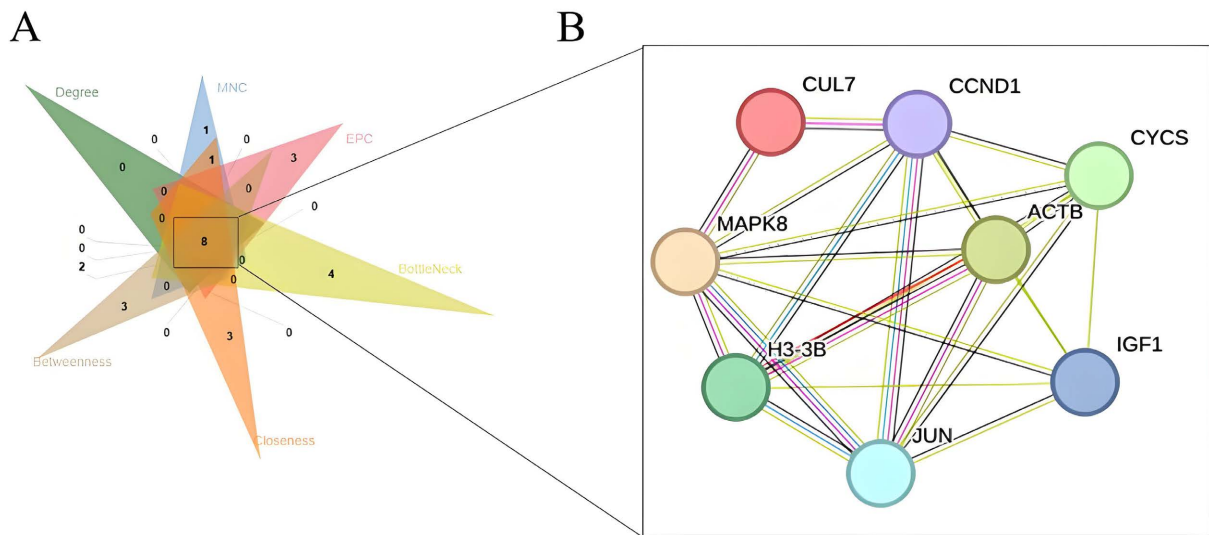


Figure 4. Gene Venn diagrams and core genes of 6 algorithms; (A) Gene Venn diagram selected using 6 algorithms; (B) Eight Hub genes were selected based on six algorithms

图 4. 6 种算法的基因韦恩图和核心基因; (A) 使用 6 种算法筛选出的基因韦恩图; (B) 根据 6 种算法筛选出的 8 个 Hub 基因

3.3. GO 及 KEGG 富集分析

将上述筛选出的 8 个基因导入 DAVID 在线平台, 进行 GO 和 KEGG 富集分析。在 GO 富集分析中, BP 共富集到 10 个条目, 其中包含血管相关平滑肌细胞增殖的正性调节(positive regulation of vascular associated smooth muscle cell proliferation, PRVS)、细胞对活性氧的反应(cellular response to cadmium ion, CRROS)、蛋白结合的负调控(negative regulation of protein binding, NRPB)、DNA 模板转录的正调控(positive regulation of DNA-templated transcription, PRD TT)和细胞周期的调控(regulation of cell cycle, RCC)等; CC 富集到 4 个条目, 包括细胞核(nucleus, NUC)、核质(nucleoplasm, NP)、核小体(nucleosome, NUCL)和细胞质溶胶(cytosol, CYT); MF 富集到 4 个条目, 包括酶结合(enzyme binding, EB)、核小体 DNA 结合

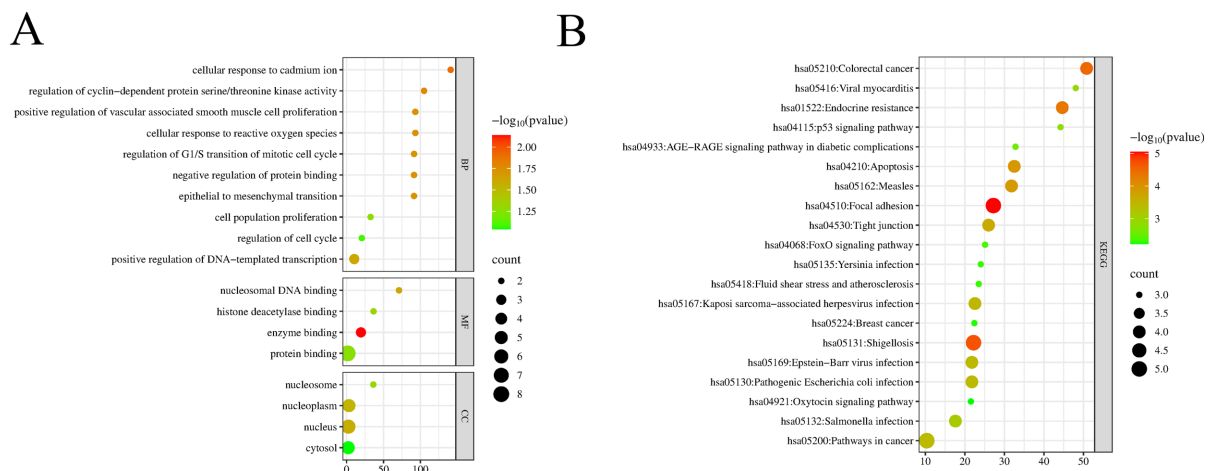


Figure 5. GO enrichment analysis KEGG enrichment analysis; (A) GO enrichment analysis chart: The enrichment results of target genes in biological processes, molecular functions, and cellular components; (B) KEGG enrichment analysis chart: the involvement of genes in different metabolic and signaling pathways

图 5. GO 富集分析 KEGG 富集分析; (A) GO 富集分析图: 目标基因在生物学过程、分子功能和细胞组分方面的富集结果; (B) KEGG 富集分析图: 基因在不同代谢和信号通路中的参与情况

(nucleosomal DNA binding, NDB)、组蛋白去乙酰化酶结合(histone deacetylase binding, HDB)和蛋白结合(protein binding, PB)。在 KEGG 富集分析中,共得到 20 个条目,主要包含糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, AGE-RAGE)、p53 信号通路(p53 signaling pathway, p53)、FoxO 信号通路(FoxO signaling pathway, FoxO)、催产素信号通路(Oxytocin signaling pathway, OXY)等。最终,利用微生信在线平台对这些结果进行可视化展示(图 5)。

4. 讨论

肌少症是一种与衰老相关的综合征,随着年龄的增长,骨骼肌量和肌力逐渐下降,不仅增加了老年人跌倒、骨折和住院的风险,还严重影响老年人的生活质量和独立性。研究表明,肌少症影响着世界上 5%~13% 的老年人[10],即使以保守估计,其患病率目前仍影响着 5000 多万人,且在未来几十年内,这一数字可能会超过 2 亿[11]。目前,临床上主要通过运动干预疗法治疗肌少症患者,包括阻力训练、平衡和功能训练以及有氧运动。然而,由于各种原因,实施运动干预面临较大的挑战性。首先,老年患者的基础疾病和体能状况各不相同,这对个性化干预方案的设计提出了难题;其次,长期运动干预需要患者的高度依从性,但部分患者因体力不足、意识薄弱或经济条件限制而难以坚持干预[12][13]。因此,临床亟需提升肌少症的诊断水平及后续的治疗措施。

生物标志物作为疾病筛查、分层、预后及治疗决策的重要工具,在疾病的早期诊断、病情监测和疗效评估中发挥着关键作用[14]。本研究通过生物信息学方法筛选出肌少症的差异表达基因,随后运用算法和富集分析筛选出 8 个关键基因: CUL7、CCND1、CYCS、ACTB、MAPK8、H3-3B、JUN 和 IGF1。这些 Hub 基因与肌少症的发生机制密切相关,有望成为治疗肌少症的潜在生物标志物,并为未来的研究提供新思路。

CYCS 基因编码是一种位于线粒体内膜间隙的小型血红素蛋白,主要在细胞呼吸和电子传递链中发挥作用。据报道, CYCS 不仅参与骨骼肌细胞的能量代谢,还在细胞凋亡过程中扮演重要角色。在骨骼肌衰退过程中, CYCS 的表达减少可能会激活线粒体凋亡途径,从而加速肌肉老化[15]。此外, CYCS 负责 ATP 的生成,当其表达水平降低时,线粒体的能量代谢效率也随之下降,导致肌肉能量供应不足,最终引起肌肉质量和功能的下降,这种现象在肌少症患者中尤为明显[16]。同时,有研究通过建立肌力下降的小鼠模型发现[17],骨骼肌衰老的主要原因是线粒体功能基因表达的减少,而 CYCS 可能在这一进程中发挥重要作用。因此 CYCS 基因有望成为一种潜在的生物标志物,为肌少症的理解和诊断提供新的思路。

ACTB 基因是属于细胞骨架基因家族,主要编码 β -肌动蛋白。 β -肌动蛋白在肌肉细胞的修复、细胞黏附和应力纤维形成中发挥关键作用,对肌肉组织的健康与恢复至关重要[18]。此外, ACTB 还与其他类型的肌动蛋白(如 α -肌动蛋白)有协同作用,共同维持肌肉细胞的结构稳定[19]。研究表明,在人类样本中, ACTB 基因表达的减少不仅会导致肌肉细胞结构的不稳定、还会引发肌肉功能下降,进一步验证了其在细胞骨架调控中的作用。这表明, ACTB 在维护肌肉细胞功能和结构完整性方面具有重要意义[20]。

MAPK8 是一种丝裂原活化蛋白激酶,隶属于 JNK 家族,主要在细胞增殖、凋亡、炎症反应和应激反应等多种生物学过程中发挥重要作用。最近的一项研究表明, MAPK8 的激活会影响肌肉细胞的应急反应和代谢调节,尤其是在骨骼肌萎缩过程中, MAPK8 通过调控线粒体功能、细胞凋亡和炎症通路,加速肌肉质量的下降[21]。然而, MAPK8 的过度激活还可能引发氧化应激,导致肌肉细胞的能量生产和抗氧化保护能力下降。这种效应会导致细胞内的钙离子失调和活性氧的过量生成,进一步加剧肌肉衰老的过程[22]。

JUN 基因家族包含 c-Jun,与 fos 基因家族的成员共同构成 AP-1 转录因子复合物,参与基因表达和信号传导,特别是在细胞应激、增值和凋亡过程中具有重要的作用[23]。这种应激机制对包括肌肉组织在内的多种组织结构至关重要。骨骼肌的再生与修复依赖于卫星细胞的活化,而 c-Jun 在这一过程中起到了

关键作用。研究表明,当肌肉细胞受损或受到强烈刺激时,c-Jun的表达水平会上升,从而促进卫星细胞的增值与分化,加速损伤部位的修复[24]。文献报道,高强度运动后,人体体内c-Jun基因的mRNA水平会显著上调,约为运动前的3倍左右[25],这与肌肉细胞对负荷和损伤的适应性调整密切相关[26]。尽管目前尚未完全明确c-Jun对肌肉细胞的具体作用机制,但作为AP-1转录因子的一部分,它可能通过调节某些肌肉特异性基因的表达,参与肌肉对运动的适应过程,影响肌肉结构和代谢的变化,具体的靶基因和调控网络仍需进一步研究。

CCND1基因编码的细胞周期蛋白D1在细胞周期调控和细胞增值中发挥关键作用。特别是,它能够通过G1到S期转变,帮助细胞进入DNA复制阶段,从而推动细胞的增值。这一功能在肌肉组织,尤其是骨骼肌的再生和修复过程中尤为重要[27]。当骨骼肌发生损伤或因运动导致负荷增加时,骨骼肌干细胞被激活,开始增值和分化,以修复受损组织[28]。此外,研究发现,CCND1的异常表达可能导致肌肉细胞的异常增生,引发纤维化等肌肉疾病。高水平的细胞周期蛋白D1不仅影响肌肉细胞的增值,还可能改变肌肉组织的结构[29]。因此,CCND1基因在骨骼肌的细胞周期调控中具有至关重要的作用,既支持正常的肌肉修复与再生,也在异常表达时可能影响肌肉的正常发育。其双重作用使CCND1成为研究肌肉适应性和疾病机制的重要基因。

5. 结论

综上所述,本研究基于GEO数据库的生物信息学分析,通过筛选数据集GSE1428,最终鉴定出898个与肌少症相关的关键基因。这些基因在细胞增值与修复、维持细胞结构、能量代谢、细胞应激反应、细胞调控及骨骼肌再生和修复等方面具有广泛功能。其中,筛选出的8个Hub基因(CUL7, CCND1, CYCS, ACTB, MAPK8, H3-3B, JUN, IGF1)为深入探索肌少症的分子机制和潜在治疗靶点提供了新的研究方向。结合这些基因的功能,我们推测肌少症的发生可能主要通过以下机制网络实现:其一, CYCS和MAPK8通过调控线粒体能量代谢及凋亡信号,导致能量供应不足和细胞凋亡增加;其二, ACTB和H3-3B影响细胞骨架稳定与核小体结构,削弱肌肉修复与维持能力;其三, CCND1与CUL7通过调节细胞周期和蛋白降解通路影响肌肉细胞增值与代谢;其四, IGF1和JUN在卫星细胞活化及骨骼肌再生中发挥促进作用。整体来看,本研究提出了一个“能量代谢-细胞周期-骨架结构-再生修复”的机制模型,为理解肌少症分子病理提供了系统性视角。从临床意义角度来看,这些Hub基因未来有望作为外周血检测的潜在生物标志物,为肌少症的早期诊断、分层管理及个性化干预提供参考。同时,部分基因及其相关信号通路(如IGF1、MAPK通路)有可能成为药物干预的新靶点,这对于开发延缓肌少症进程的新型治疗策略具有潜在价值。然而,这些基因在肌少症中的具体作用机制尚未完全明晰,未来需要更多的实验研究来验证它们的具体功能及相互作用网络,以推动这些基因标志物在肌少症诊断和治疗中的临床应用。

参考文献

- [1] Cruz-Jentoft, A.J. and Sayer, A.A. (2019) Sarcopenia. *The Lancet*, **393**, 2636-2646. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31138-9)
- [2] Gao, K., Cao, L., Ma, W., Gao, Y., Luo, M., Zhu, J., et al. (2022) Association between Sarcopenia and Cardiovascular Disease among Middle-Aged and Older Adults: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *eClinicalMedicine*, **44**, Article 101264. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101264>
- [3] Maeda, K. and Akagi, J. (2016) Sarcopenia Is an Independent Risk Factor of Dysphagia in Hospitalized Older People. *Geriatrics & Gerontology International*, **16**, 515-521. <https://doi.org/10.1111/ggi.12486>
- [4] Song, J., Zhou, D., Li, J., Wang, M., Jia, L., Lan, D., et al. (2024) The Causal Relationship between Sarcopenia-Related Traits and Ischemic Stroke: Insights from Univariable and Multivariable Mendelian Randomization Analyses. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14759. <https://doi.org/10.1111/cns.14759>
- [5] Beaudart, C., Rizzoli, R., Bruyère, O., Reginster, J. and Biver, E. (2014) Sarcopenia: Burden and Challenges for Public

- Health. *Archives of Public Health*, **72**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-45>
- [6] Yang, M., Zheng, H., Su, Y., Xu, K., Yuan, Q., Aihaiti, Y., *et al.* (2022) Bioinformatics Analysis Identified the Hub Genes, mRNA-miRNA-lncRNA Axis, and Signaling Pathways Involved in Rheumatoid Arthritis Pathogenesis. *International Journal of General Medicine*, **15**, 3879-3893. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s353487>
 - [7] An, W., Zhou, J., Qiu, Z., Wang, P., Han, X., Cheng, Y., *et al.* (2024) Identification of Crosstalk Genes and Immune Characteristics between Alzheimer's Disease and Atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1443464. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1443464>
 - [8] Chen, Q., Hu, J., Deng, J., Fu, B. and Guo, J. (2019) Bioinformatics Analysis Identified Key Molecular Changes in Bladder Cancer Development and Recurrence. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 3917982. <https://doi.org/10.1155/2019/3917982>
 - [9] Song, M., Ruts, E., Kim, J., Janumala, I., Heymsfield, S. and Gallagher, D. (2004) Sarcopenia and Increased Adipose Tissue Infiltration of Muscle in Elderly African American Women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **79**, 874-880. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.874>
 - [10] Dhillon, R.J.S. and Hasni, S. (2017) Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, **33**, 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002>
 - [11] Sayer, A.A. (2014) Sarcopenia the New Geriatric Giant: Time to Translate Research Findings into Clinical Practice. *Age and Ageing*, **43**, 736-737. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu118>
 - [12] Cruz-Jentoft, A.J., Landi, F., Schneider, S.M., Zuniga, C., Arai, H., Boirie, Y., *et al.* (2014) Prevalence of and Interventions for Sarcopenia in Ageing Adults: A Systematic Review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing*, **43**, 748-759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>
 - [13] Sayer, A.A., Robinson, S.M., Patel, H.P., Shavlakadze, T., Cooper, C. and Grounds, M.D. (2013) New Horizons in the Pathogenesis, Diagnosis and Management of Sarcopenia. *Age and Ageing*, **42**, 145-150. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs191>
 - [14] Granic, A., Suetterlin, K., Shavlakadze, T., Grounds, M.D. and Sayer, A.A. (2023) Hallmarks of Ageing in Human Skeletal Muscle and Implications for Understanding the Pathophysiology of Sarcopenia in Women and Men. *Clinical Science*, **137**, 1721-1751. <https://doi.org/10.1042/cs20230319>
 - [15] Gustafsson, T. and Ulfhake, B. (2024) Aging Skeletal Muscles: What Are the Mechanisms of Age-Related Loss of Strength and Muscle Mass, and Can We Impede Its Development and Progression? *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 10932. <https://doi.org/10.3390/ijms252010932>
 - [16] Kan, J., Hu, Y., Ge, Y., Zhang, W., Lu, S., Zhao, C., *et al.* (2021) Declined Expressions of Vast Mitochondria-Related Genes Represented by CYCS and Transcription Factor ESRRA in Skeletal Muscle Aging. *Bioengineered*, **12**, 3485-3502. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1948951>
 - [17] Barruet, E., Striedinger, K., Marangoni, P. and Pomerantz, J.H. (2023) Loss of Transcriptional Heterogeneity in Aged Human Muscle Stem Cells. *PLOS ONE*, **18**, e0285018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285018>
 - [18] Sugimoto, K., Mori, M., Liu, J., Shibuya, K., Isole, S., Koide, M., *et al.* (2021) Novel Serum Autoantibodies against Ss-Actin (ACTB) in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, **22**, 388-394. <https://doi.org/10.1080/21678421.2021.1885448>
 - [19] Baumann, M., Beaver, E.M., Palomares-Bralo, M., Santos-Simarro, F., Holzer, P., Povysil, G., *et al.* (2020) Further Delineation of Putative ACTB Loss-of-Function Variants: A 4-Patient Series. *Human Mutation*, **41**, 753-758. <https://doi.org/10.1002/humu.23970>
 - [20] Gao, Y. and Zheng, H. (2024) Role of Mitochondria and Potential of Mitochondria-Targeted Therapy in BRAF Mutant Cancer: A Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **203**, Article 104484. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104484>
 - [21] Kerr, H.L., Krumm, K., Anderson, B., Christiani, A., Strait, L., Li, T., *et al.* (2024) Mouse Sarcopenia Model Reveals Sex- and Age-Specific Differences in Phenotypic and Molecular Characteristics. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e172890.
 - [22] Angel, P. and Karin, M. (1991) The Role of Jun, Fos and the AP-1 Complex in Cell-Proliferation and Transformation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1072**, 129-157. [https://doi.org/10.1016/0304-419x\(91\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0304-419x(91)90011-9)
 - [23] Bessereau, J.L., Fontaine, B. and Changeux, J.P. (1990) Denervation of Mouse Skeletal Muscle Differentially Affects the Expression of the Jun and Fos Proto-Oncogenes. *The New Biologist*, **2**, 375-83.
 - [24] Puntchart, A., Wey, E., Jostardt, K., Vogt, M., Wittwer, M., Widmer, H.R., *et al.* (1998) Expression of Fos and Jun Genes in Human Skeletal Muscle after Exercise. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **274**, C129-C137. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1998.274.1.c129>

-
- [25] Weis, J. (1994) Jun, Fos, Myod1, and Myogenin Proteins Are Increased in Skeletal Muscle Fiber Nuclei after Denervation. *Acta Neuropathologica*, **87**, 63-70. <https://doi.org/10.1007/bf00386255>
 - [26] Fu, M., Wang, C., Li, Z., Sakamaki, T. and Pestell, R.G. (2004) Minireview: Cyclin D1: Normal and Abnormal Functions. *Endocrinology*, **145**, 5439-5447. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0959>
 - [27] 余照宇, 陈文创, 李勇, 等. MiR-3609 通过靶向调控 CCND1 抑制成骨细胞分化介导骨质疏松症发生[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(8): 1140-1146.
 - [28] Brett, J.O., Arjona, M., Ikeda, M., Quarta, M., de Morrée, A., Egner, I.M., *et al.* (2020) Exercise Rejuvenates Quiescent Skeletal Muscle Stem Cells in Old Mice through Restoration of Cyclin D1. *Nature Metabolism*, **2**, 307-317. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0190-0>
 - [29] Li, Q., Hu, Z., Wang, Y., Li, L., Fan, Y., King, I., *et al.* (2024) Progress and Opportunities of Foundation Models in Bioinformatics. *Briefings in Bioinformatics*, **25**, bbae548. <https://doi.org/10.1093/bib/bbae548>