

阿尔兹海默症：生物信息学构建焦亡相关的蛋白质网络

魏怡^{1*}, 陈艳雯^{2*}, 徐媛媛³, 孙英⁴, 刘晓敏^{5#}

¹青岛大学附属医院神经外科监护室, 山东 青岛

²青岛大学附属医院心血管外科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院疼痛诊疗科, 山东 青岛

⁴青岛大学附属医院甲状腺外科, 山东 青岛

⁵青岛大学附属医院急诊科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘要

目的: 细胞焦亡是阿尔兹海默症相关的重要炎症过程。本研究在已有研究的基础上, 进一步筛选鉴定阿尔兹海默症中细胞焦亡的潜在生物学靶点。材料方法: 首先, 从基因表达综合数据库中筛选mRNA表达谱数据集GSE5281, 并使用R软件(4.0.0版)分析阿尔兹海默症和细胞焦亡相关的潜在差异表达基因。随后, 对选定的候选基因进行蛋白质-蛋白质相互作用分析、基因本体富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析等。并最终根据hub基因的排名, 筛选出可能的潜在靶向基因。结果: 差异性分析确定了768个可能的与阿尔兹海默症相关的潜在靶点。通过开放的细胞焦亡数据库, 我们进一步筛选出76个细胞焦亡相关的差异基因。蛋白质-蛋白质相互作用网络展示出绝大多数候选靶点存在密切的相互作用。并筛选出了网络中核心的hub基因。结论: 我们的研究鉴定了76个阿尔兹海默症中潜在的细胞焦亡相关的差异表达基因。并借助蛋白质互作网络总结出可能最值得关注的前10个hub基因(SOD1、YWHAB、TUBB4B、TUBB、TUBA1C、GJA1、GAPDH、HSP90AB1、HSPA8和YWHAZ)。本研究结果可能有助于进一步了解阿尔兹海默症的发病机制, 并指导治疗。

关键词

阿尔兹海默症, 炎症, 细胞焦亡, 生物信息学分析

Alzheimer's Disease: Bioinformatics Constructs Protein Network Related to Pyroptosis

*共第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 魏怡, 陈艳雯, 徐媛媛, 孙英, 刘晓敏. 阿尔兹海默症: 生物信息学构建焦亡相关的蛋白质网络[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1049-1057. DOI: 10.12677/acm.2026.162485

Yi Wei^{1*}, Yanwen Chen^{2*}, Yuanyuan Xu³, Ying Sun⁴, Xiaomin Liu^{5#}

¹Neurosurgery Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Cardiac Vascular Surgery Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Pain, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Thyroid Gland Surgery Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁵Emergency Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

Abstract

Objective: Pyroptosis is an important inflammatory process associated with Alzheimer's disease (AD). On the basis of previous studies, this study aims to further screen and identify the potential biological targets of pyroptosis in AD. **Material Method:** Firstly, the mRNA expression profile dataset GSE5281 was screened from the Gene Expression Omnibus database, and the potential differentially expressed genes related to Alzheimer's disease and pyroptosis were analyzed by R software (version 4.0.0). Subsequently, the selected candidate genes were subjected to protein-protein interaction analysis, Gene Ontology enrichment analysis, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis. Finally, according to the ranking of hub genes, the possible potential target genes were screened out. **Result:** Differential analysis identified 768 potential AD targets. Through the open pyroptosis database, we further screened 76 differentially expressed genes related to pyroptosis. The protein-protein interaction network showed that the vast majority of candidate targets had close interactions. The core hub genes in the network were screened out. **Conclusion:** Our study identified 76 differentially expressed genes potentially involved in pyroptosis in AD. The top 10 hub genes (SOD1, YWHAB, TUBB4B, TUBB, TUBA1C, GJA1, GAPDH, HSP90AB1, HSPA8 and YWHAZ) were summarized by protein-protein interaction network. The results of this study may contribute to further understanding of the pathogenesis of AD and guide treatment.

Keywords

Alzheimer's Disease, Inflammation, Pyroptosis, Bioinformatics Analysis

Copyright © 2026 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. 介绍

阿尔茨海默病是痴呆最常见的原因, 是一个日益增长的全球健康问题, 对个人和社会都有重大影响[1]。这是一个无法治愈的过程, 通常会导致死亡。这种疾病是多因素的, 其中一个因素是炎症[2]。炎症细胞分泌的多种介质可能导致神经元退化。神经炎可能与阿尔茨海默病的其他机制共存, 促进疾病进展, 也可能直接导致阿尔茨海默病。尽管关于阿尔茨海默病发病机制中的炎症过程已有大量研究, 但许多方面仍未得到解释[2]。

细胞焦亡是一种程序性细胞死亡的裂解形式, 由称为 gasdermins 的成孔蛋白执行[3]。典型的细胞焦亡由炎症小体组装介导, 伴随 GSDMD 切割以及 IL-1 β 和 IL-18 的释放[4][5]。炎症小体是多分子复合物,

当宿主对微生物感染具有抗性时会被激活, 同时促进适应性免疫反应的发展。细胞焦亡在阿尔兹海默症相关的检验与治疗中具有重要意义[6]。阿尔茨海默症患者神经元和小胶质细胞中炎症小体表达升高, 表明经典的焦亡通路可能驱动阿尔茨海默病相关神经病理变化[7] [8]。例如, 未折叠微管蛋白 tau 聚集体可激活 NLRP3, 促进炎症性细胞因子表达, 加重阿尔茨海默症的神经炎症[9]。而 A β 寡聚体/纤维结合并激活 NLRP3 炎症小体, 诱导细胞转变为炎症性 M1 表型, 导致促炎细胞因子分泌增加, 最终导致小鼠海马体中 A β 沉积和认知功能障碍[10] [11]。由此可见, 进一步甄选与交往相关的潜在生物学靶点对于协助我们进一步了解阿尔兹海默症至关重要的。

2. 材料方法

2.1. 相关基因数据集和微阵列数据

从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)转录组数据集 GSE5281 以及样本的临床信息, 其中包含了 87 个 AD 样本和 74 个对照样本, 采用的是 GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array 注释平台文件。

在 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中以“pyroptosis”为关键词检索到的细胞焦亡相关基因, 其中包含了 1767 个细胞焦亡相关基因(pyroptosis)。

2.2. 差异表达细胞焦亡相关基因的分析

差异基因分析旨在找出不同样本组间差异的基因, 并对差异基因做后续更深入的功能挖掘。利用 limma 包对数据集中疾病样本和对照样本进行差异表达基因分析, 得到相应的 P.Value 值和 logFC 值, 采用 Benjamini & Hochberg 方法进行多重检验校正, 得到校正后 P 值即 adj.P.Value, 差异阈值设定为: $\text{adj.P.Value} < 0.05 \& |\log_2 \text{fold change (FC)}| > 1$ 。

2.3. 基因本体论和京都百科全书的基因和基因组通路富集细胞焦亡相关基因的分析

基因本体论(Gene ontology, GO)系统包括三个部分: 生物学过程(biological process, BP)、分子功能(molecular functions, MF)、细胞组分(cellular components, CC)。基于上述得到的 76 个差异细胞焦亡基因, 使用 R 包 ClusterProfiler 分析上述其参与的生物学过程(biological process, BP)、分子功能(molecular functions, MF)、细胞组分(cellular components, CC)和 KEGG pathway 富集分析。显著性阈值 P.Value < 0.05 得到显著富集结果, 结果共富集得到 698 个 GO BP、146 个 GO MF、115 个 GO CC 和 28 条 KEGG pathway。我们按照 P.Value 由小到大排名分别选取 GO 和 KEGG 各 TOP 10 富集结果进行展示如图 2 所示。

2.4. 差异表达细胞焦亡相关基因的蛋白质 - 蛋白质相互作用及相关性分析

我们利用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)对进行 PPI 网络构建。置信度为 0.4 (medium Confidence = 0.4), 去除离散的蛋白, 得到 211 个蛋白互作关系对, 然后用 Cytoscape 软件对蛋白网络图进行美化。接着利用 cytohubba 插件下的 degree 算法进行拓扑性质分析, 根据连接度排序, 选择 TOP 10 基因进行可视化。

2.5. 统计分析

使用 R 软件(4.0.0 版)对生物信息学数据进行统计分析。学生 t 检验用于评估临床样本中的基因表达水平。P 值 < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 阿尔兹海默症中基因差异表达的回溯性分析

差异性分析共能获得 768 个差异基因。为了从整体上了解差异基因的分布, 我们用火山图来展示其分布情况(图 1(a)); 热图是对实验数据分布情况进行分析的直观可视化方法, 可以用来进行实验数据的质量控制和直观展示重点研究对象的表达量数据差异变化情况。我们绘制的热图展示了疾病样本和对照样本中按照差异倍数排名选取上下调各 TOP 50 差异基因的表达情况(图 1(b))。

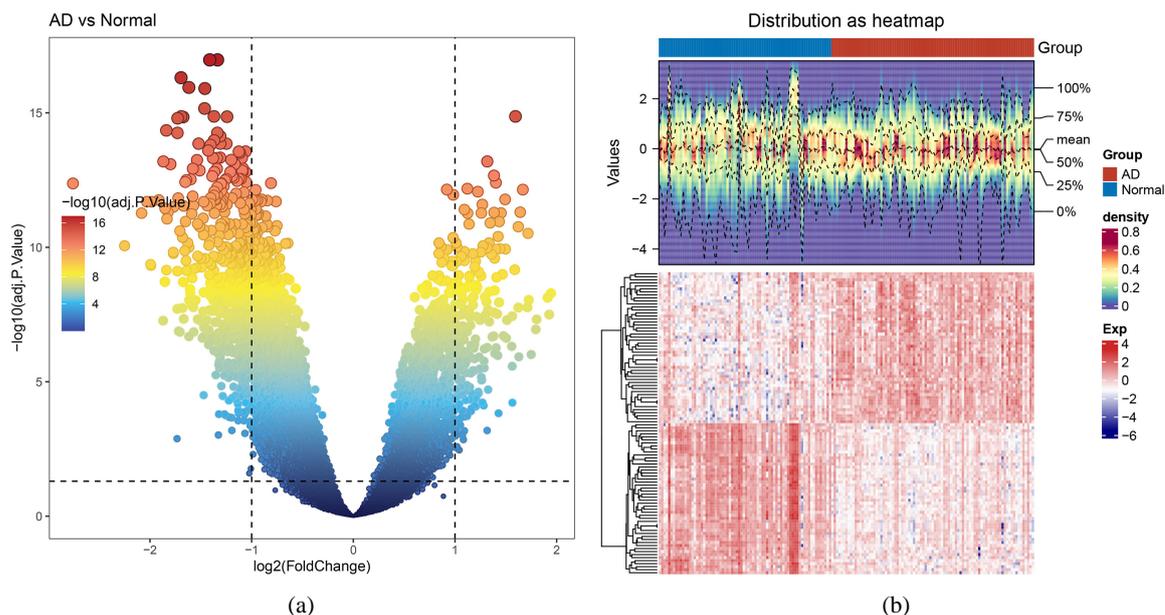


图 1(a)为 GSE5281 差异性分析的火山图, 横坐标为 \log_2FC 值, 纵坐标为 $-\log_{10}(P.Value)$ 值。图中每个点代表一个基因, 右侧的点表示其基因表达量是显著上调的(AD 相对于 Control), 左侧的点表示其基因表达量是显著下调的(AD 相对于 Control), 基因从红色到蓝色代表显著性下降; 图 1(b)为 GSE5281 差异性分析的热图, 红色的图块表示其基因表达量是显著上调的(AD 相对于 Control), 蓝色的图块表示其基因表达量是显著下调的(AD 相对于 Control), 颜色越深表示差异越大。

Figure 1. Differential analysis of GSE5281

图 1. GSE5281 差异性分析

3.2. 阿尔兹海默症中差异表达基因与细胞焦亡数据库交集

用 R 包 VennDiagram 对上述得到的疾病样本和正常样本间的差异基因(DEGs)、细胞焦亡相关基因(pyroptosis)进行取交集, 绘制了韦恩图(图 2), 获得了 76 个差异细胞焦亡相关基因。

3.3. 候选的 76 个细胞焦亡相关基因的基因本体富集分析

基因本体富集分析(GO)的结果显示候选基因们的功能在生物过程方面主要集中于细胞器定位(图 3(a)). 而在细胞组分方面主要集中于细胞基地链接和焦亡黏附(图 3(b)). 在分子功能方面, 候选基因们则主要与脒基核苷酸链接有关(图 3(c)). 另一方面, 我们同时也进行了京都基因与基因组百科全书(KEGG)基因富集分析, 发现候选基因主要参与了与多种疾病相关的神经退化通路的激活(图 3(d)).

3.4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用网络分析

蛋白质 - 蛋白质相互作用网络(Protein-protein interaction, PPI)分析显示大部分候选基因中存在着密切

的相互作用(图 4)。而互作桥对位列前十的 hub 基因则是: SOD1、YWHAB、TUBB4B、TUBB、TUBA1C、GJA1、GAPDH、HSP90AB1、HSPA8 和 YWHAZ (图 5)。除去 GAPDH, PPI 桥对数最高的候选基因为 HSP90AB1 (26 对), 其次为 HSPA8 (24 对)。因此重点关注这些基因可能可以更好的了解阿尔兹海默症的发生机制。

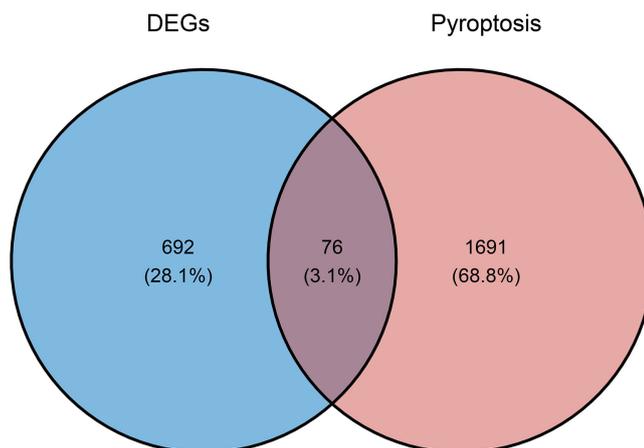
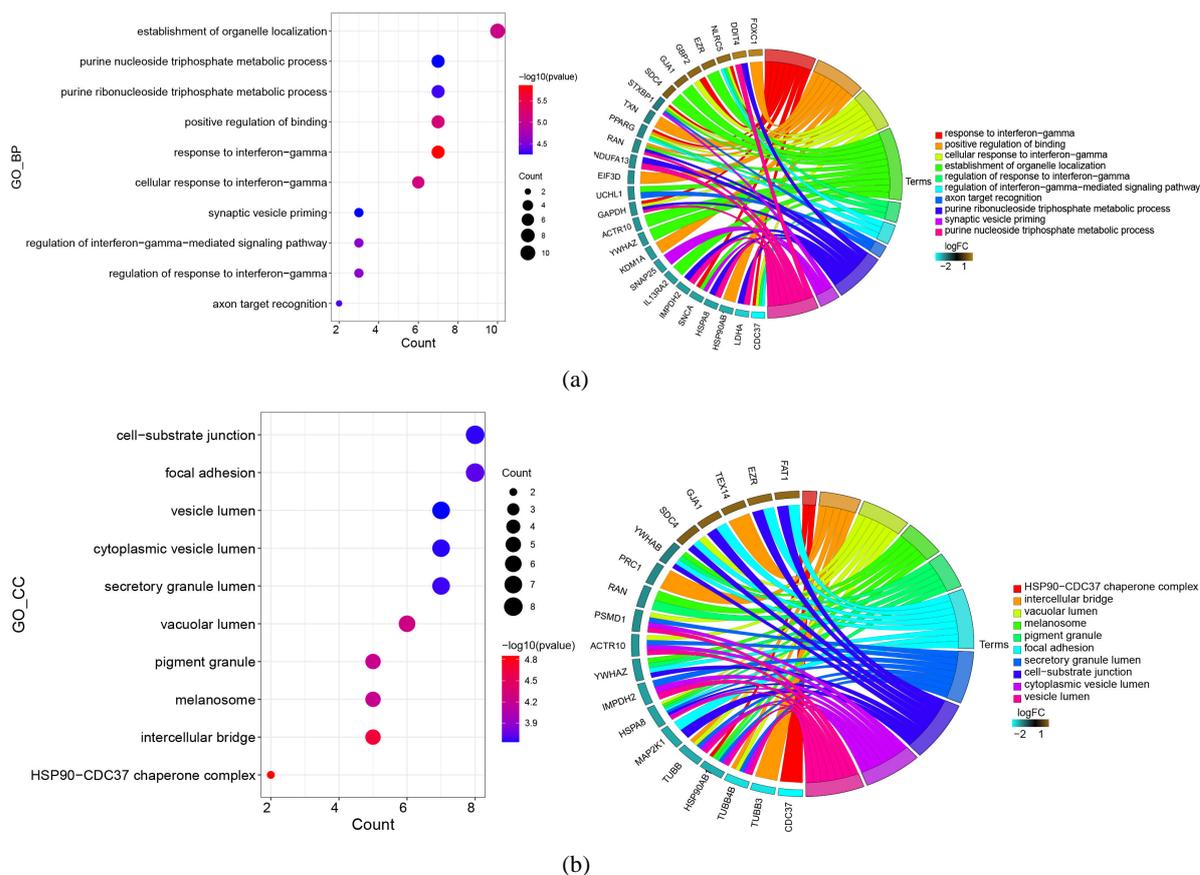


图 2 用 R 包 VennDiagram 对上述得到的疾病样本和正常样本间的差异基因(DEGs)、细胞焦亡相关基因(pyroptosis)进行取交集, 获得了 76 个差异细胞焦亡相关基因。

Figure 2. Intersection venn diagram of differentially expressed genes and pyroptosis database in Alzheimer's disease
图 2. 阿尔兹海默症中差异表达基因与细胞焦亡数据库的交集韦恩图



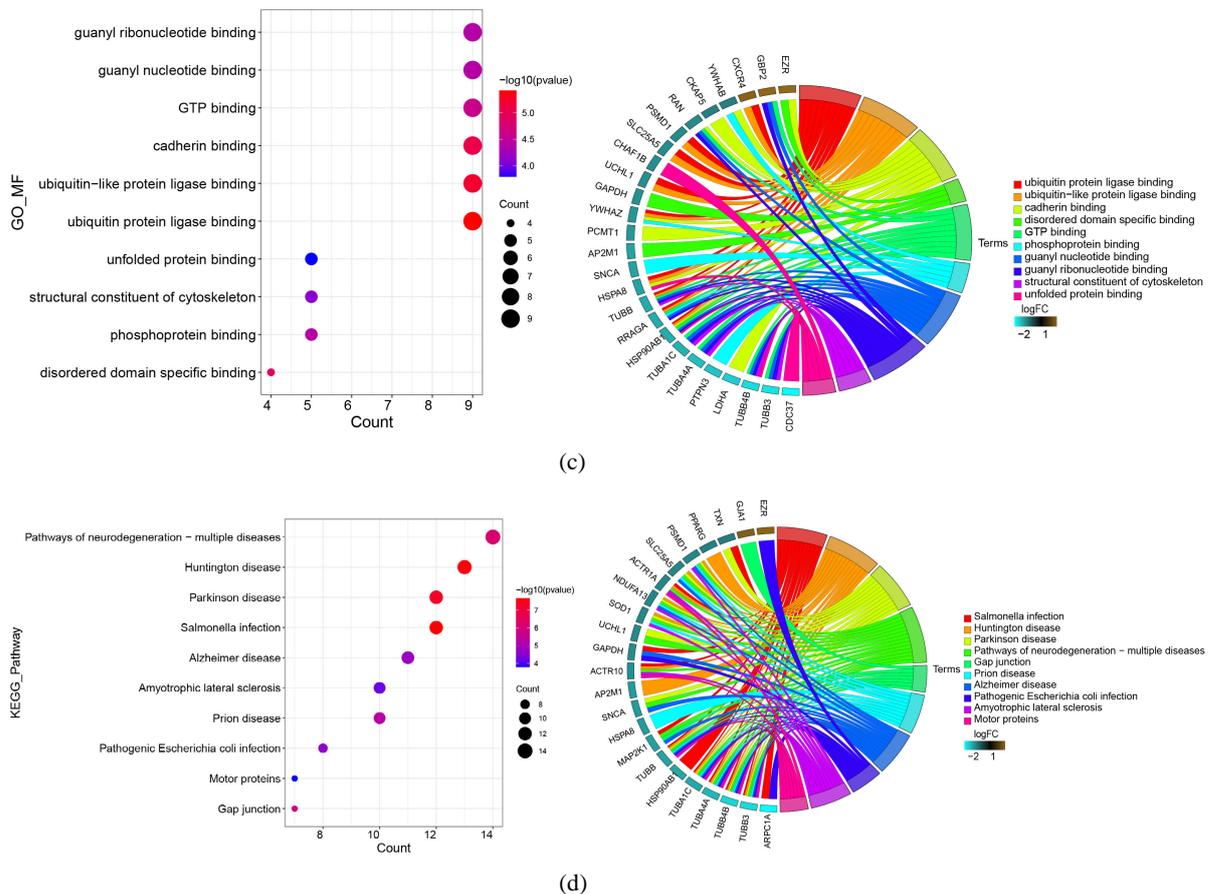


图 3 GO 和 KEGG top 10 富集结果(从(a), (b), (c), (d)依次是 BP/CC/MF/KEGG)左侧是气泡图: 纵坐标表示显著富集到的功能通路, 横坐标表示该通路富集到的基因与总差异基因个数的占比, 图中圆圈大小表示通路富集到的基因个数, 圆圈越大表示富集到的基因个数越多, 颜色表示 P 值, 颜色越红表示 P 值越小。右侧为炫图: 左半圈表示富集到的基因名称, 右半圈是功能条目。

Figure 3. Bubble plot of functional enrichment analysis of pyroptosis-related genes in Alzheimer's disease
图 3. 阿尔兹海默症中细胞焦亡相关基因的功能富集分析气泡图

4. 讨论

目前, 全球约有 5500 万人患有阿尔茨海默病, 这一数字每 5 年翻一番[2]。值得强调的是, 在欧洲国家进行的人口研究中, 阿尔茨海默病患者比例从 65 至 69 岁患者组的 0.6% 上升到 90 岁及以上患者的 22.2%, 这进一步证实了全球阿尔茨海默病患病率的趋势[12]。大量研究和科学研究表明, 炎症过程是阿尔茨海默病发展中最常见的机制[13]。包括星形胶质细胞、小胶质细胞以及细胞因子和趋化因子等蛋白质在内的一组细胞, 会引起神经炎症, 破坏神经元周围环境, 导致神经元损伤, 从而促进神经细胞的焦亡, 进而出现阿尔茨海默病的症状[14]。

HSP90ab1 即为热休克蛋白 90 α 家族 B 类成员 1, 它作为伴侣蛋白在淀粉样 β 和 tau 误折叠中起关键作用, 而这是阿尔兹海默症发生的关键环节[15]。已有的研究指出晚期阿尔茨病组患者 CA2 区域的 HSP90ab1 面积分数显著增加, 这可能阻止淀粉样蛋白 β 和 tau 聚集[15]。实际上它是一个预测性生物标志物, 其调节异常与阿尔茨海默病病理中的多种事件有关, 包括骨质疏松的促进、核苷酸代谢改变、微管稳定性以及血脑屏障功能障碍[16]。但是有趣的是很少有研究提出 HSP90ab1 与细胞焦亡有关。NLRP3 富集于小胶质细胞[6]。它是细胞焦亡中经典且关键的焦亡小体。Tau 是 NLRP3 上游信号的一部分,

HSP90ab1 等蛋白极有可能通过这一方法介入 NLRP3 的激活, 并调控小胶质细胞的炎症与细胞焦亡[17]。HSPA8 又名人类 Hsp70 亚型热休克相关蛋白 71-kDa 蛋白, 也是伴护蛋白的一员, 能与微管相关蛋白 Tau 衍生肽的相互作用[18]。HSPA8 与 CHIP 形成的复合物与协同其他泛素化酶, 促使高磷酸化的 tau 泛素化, 从而抑制其对细胞的杀伤作用, 从而抵抗阿尔兹海默症的发生[19]。HSPA8 也被报道参与细胞焦亡, 它可以激活 NLRP3 的泛素化加剧败血症相关肺损伤的细胞焦亡, 而这一过程可以被 SKP2 抑制[20]。然而我们的研究第一次提出其可能参与了阿尔兹海默症相关的细胞焦亡。

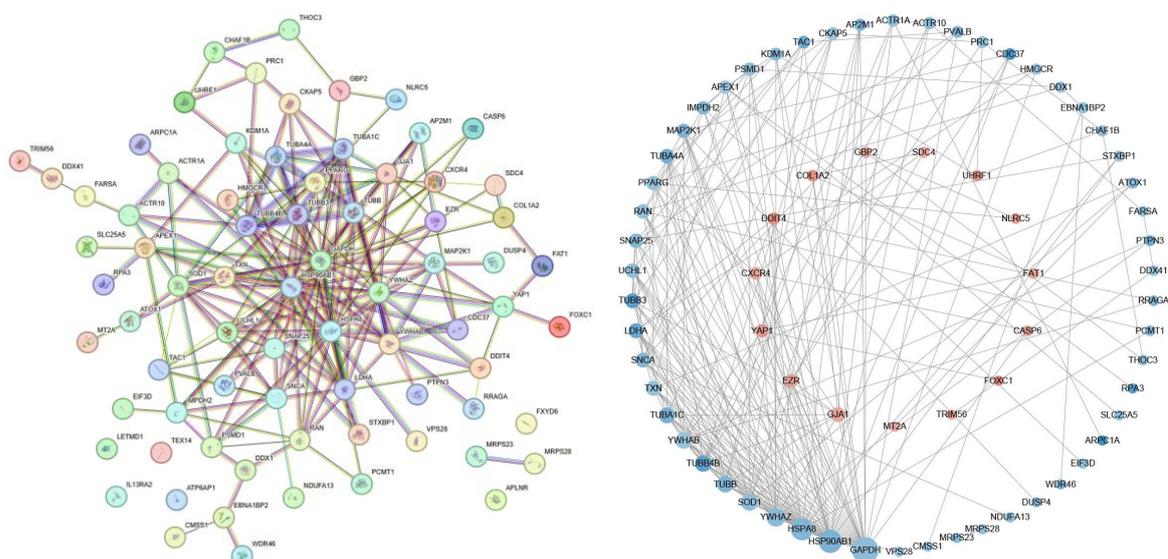


图 4 为 PPI 网络图, 其中线条代表它们之间的互动关系, 右图中蓝色节点表示下调基因, 红色节点表示上调基因, 颜色深浅表示差异倍数, 颜色越深表示差异倍数越大, 节点大小表示连接度, 节点越大表示连接度越高。

Figure 4. Grid of PPI interactions for all pyroptosis-related genes in AD

图 4. 所有阿尔兹海默症中细胞焦亡相关基因的 PPI 互动网络图

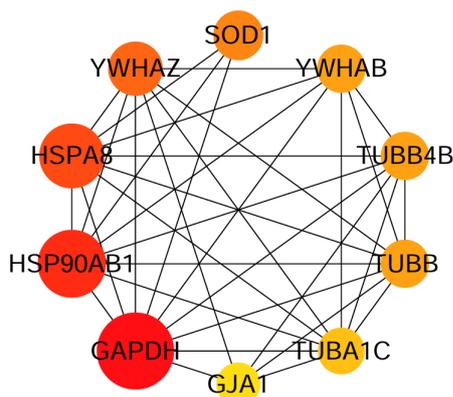


图 5 为 PPI 网络图, 其中线条代表它们之间的互动关系, 颜色深浅表示差异倍数, 颜色越深表示差异倍数越大, 节点大小表示连接度, 节点越大表示连接度越高。

Figure 5. Grid of PPI interactions of the top 10 scoring pyroptosis-related genes in AD

图 5. 得分前 10 的阿尔兹海默症中细胞焦亡相关基因的 PPI 互动网络图

总之, 我们筛选出 10 个与阿尔兹海默症中细胞焦亡相关的 hub 基因, 并指出 HSP90ab1 和 HSPA8 可能意义重大。本研究存在一些局限性。目前我们并没有具体的机制研究探索候选基因在阿尔兹海默症

中细胞焦亡的作用, 例如在动物水平和细胞水平上论证这一点。我们目前在尝试构建阿尔兹海默症的动物模型, 并进一步验证我们的结论。

参考文献

- [1] Lane, C.A., Hardy, J. and Schott, J.M. (2017) Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*, **25**, 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- [2] Twarowski, B. and Herbet, M. (2023) Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
- [3] Vasudevan, S.O., Behl, B. and Rathinam, V.A. (2023) Pyroptosis-Induced Inflammation and Tissue Damage. *Seminars in Immunology*, **69**, Article ID: 101781. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101781>
- [4] Cookson, B.T. and Brennan, M.A. (2001) Pro-Inflammatory Programmed Cell Death. *Trends in Microbiology*, **9**, 113-114. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01936-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01936-3)
- [5] Komada, T. and Muruve, D.A. (2019) The Role of Inflammasomes in Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 501-520. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0158-z>
- [6] Tang, T. (2025) Pyroptosis in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **45**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1007/s10571-025-01579-5>
- [7] Vontell, R.T., de Rivero Vaccari, J.P., Sun, X., Gultekin, S.H., Bramlett, H.M., Dietrich, W.D., et al. (2022) Identification of Inflammasome Signaling Proteins in Neurons and Microglia in Early and Intermediate Stages of Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*, **33**, e13142. <https://doi.org/10.1111/bpa.13142>
- [8] Qiu, Z., Zhang, H., Xia, M., Gu, J., Guo, K., Wang, H., et al. (2023) Programmed Death of Microglia in Alzheimer's Disease: Autophagy, Ferroptosis, and Pyroptosis. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **10**, 95-103. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.3>
- [9] Ossenkoppele, R., van der Kant, R. and Hansson, O. (2022) Tau Biomarkers in Alzheimer's Disease: Towards Implementation in Clinical Practice and Trials. *The Lancet Neurology*, **21**, 726-734. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00168-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00168-5)
- [10] Nakanishi, A., Kaneko, N., Takeda, H., Sawasaki, T., Morikawa, S., Zhou, W., et al. (2018) Amyloid β Directly Interacts with NLRP3 to Initiate Inflammasome Activation: Identification of an Intrinsic NLRP3 Ligand in a Cell-Free System. *Inflammation and Regeneration*, **38**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0085-6>
- [11] Heneka, M.T., Kummer, M.P., Stutz, A., Delekate, A., Schwartz, S., Vieira-Saecker, A., et al. (2012) NLRP3 Is Activated in Alzheimer's Disease and Contributes to Pathology in APP/PS1 Mice. *Nature*, **493**, 674-678. <https://doi.org/10.1038/nature11729>
- [12] Dumurgier, J. and Tzourio, C. (2020) Epidemiology of Neurological Diseases in Older Adults. *Revue Neurologique*, **176**, 642-648. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.356>
- [13] Jagust, W. (2018) Imaging the Evolution and Pathophysiology of Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**, 687-700. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3>
- [14] Fakhoury, M. (2021) Inflammation in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, **17**, 959-961. <https://doi.org/10.2174/156720501711210101110513>
- [15] Soriano-Herrador, C., Ubeda-Banon, I., Villanueva-Angueta, P., Saiz-Sanchez, D., Astillero-Lopez, V., Martinez-Marcos, A., et al. (2025) The Chaperones HSP90AA1, HSP90AB1 and BAG3 Are Specifically Distributed among Human Hippocampal Subfields during Different Alzheimer's Disease Stages. *Neurobiology of Disease*, **212**, Article ID: 106971. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.106971>
- [16] Khan, N.S., Choudhary, S., Ali, M., Shawaz, M., Lohnes, B.J. and Poddar, N.K. (2024) Unveiling Biomarker Detection in Alzheimer's Disease: A Computational Approach to Microarray Analysis. *Biotech*, **14**, Article No. 311. <https://doi.org/10.1007/s13205-024-04159-4>
- [17] Quan, W., Decker, Y., Luo, Q., Chemla, A., Chang, H., Li, D., et al. (2024) Deficiency of NLRP3 Protects Cerebral Pericytes and Attenuates Alzheimer's Pathology in Tau-Transgenic Mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **18**, Article ID: 1471005. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1471005>
- [18] Taylor, I.R., Ahmad, A., Wu, T., Nordhues, B.A., Bhullar, A., Gestwicki, J.E., et al. (2018) The Disorderly Conduct of Hsc70 and Its Interaction with the Alzheimer's-Related Tau Protein. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 10796-10809. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.002234>
- [19] Shimura, H., Schwartz, D., Gygi, S.P. and Kosik, K.S. (2004) CHIP-Hsc70 Complex Ubiquitinates Phosphorylated Tau

-
- and Enhances Cell Survival. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 4869-4876. <https://doi.org/10.1074/jbc.m305838200>
- [20] Liu, J., Song, K., Lin, B., Chen, Z., Liu, Y., Qiu, X., *et al.* (2024) The Suppression of HSPA8 Attenuates NLRP3 Ubiquitination through SKP2 to Promote Pyroptosis in Sepsis-Induced Lung Injury. *Cell & Bioscience*, **14**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01239-z>