

基于 WGCNA 和机器学习的帕金森病免疫关键基因筛选研究

李嘉星 鲍娟 余弦

(湖北医药学院公共卫生与健康学院 十堰 442000)

〔摘要〕 **目的/意义** 整合生物信息学和机器学习方法, 识别帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 免疫关键基因, 揭示免疫细胞浸润特征及其作用机制。**方法/过程** 基于 GEO 数据库 PD 患者表达数据, 结合差异表达分析、加权基因共表达网络分析及 ImmPort 数据库免疫基因集筛选候选基因。采用 4 种机器学习算法交叉验证筛选关键基因, 构建逻辑回归模型; 通过内部及外部验证集评估模型性能; 运用 ssGSEA 分析免疫细胞浸润特征。**结果/结论** 鉴定出两个关键基因 FGF13 和 IL17RB 可作为 PD 潜在诊断标志物, 为阐明 PD 免疫发病机制提供新思路。

〔关键词〕 帕金森病; 加权基因共表达网络分析; 免疫细胞; 关键基因

〔中图分类号〕 R-058 **〔文献标识码〕** A **〔DOI〕** 10.3969/j.issn.1673-6036.2026.02.010

Identification of Immune-related Key Genes in Parkinson's Disease Based on WGCNA and Machine Learning

LI Jiaying, BAO Juan, YU Xian

School of Public Health and Health Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

〔Abstract〕 **Purpose/Significance** To integrate bioinformatics and machine learning approaches to identify immune-related key genes in Parkinson's disease (PD), and to characterize immune cell infiltration patterns and their potential roles in PD pathogenesis. **Method/Process** Based on the expression data of PD patients from the GEO database, candidate genes are screened through differential expression analysis, weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) and immune gene sets from the ImmPort database. Four machine learning algorithms with cross-validation are applied to screen key genes and construct a logistic regression model. The model performance is evaluated using internal and external validation datasets. Single-sample gene set enrichment analysis is performed to characterize immune cell infiltration profiles. **Result/Conclusion** Two key genes (FGF13 and IL17RB) are identified, which may serve as potential diagnostic biomarkers for PD, providing new insights for clarifying the immune-related pathogenesis of PD.

〔Keywords〕 Parkinson's disease (PD); weighted gene co-expression network analysis (WGCNA); immune cell; key gene

1 引言

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是全球第

2 大神经退行性疾病, 其病理特征是黑质多巴胺能神经元进行性退化和 α -突触核蛋白异常聚集。PD 发病机制复杂, 涉及线粒体功能障碍、氧化应激和神经炎症等多种因素^[1-3]。越来越多的证据显示免

〔修回日期〕 2025-12-27

〔作者简介〕 李嘉星, 硕士研究生; 通信作者: 鲍娟, 教授。

疫功能障碍在 PD 发病过程中具有重要作用^[4]。临床证据显示,自身免疫性疾病患者 PD 患病风险增加 33%,而免疫抑制剂治疗可降低 PD 患病风险,提示免疫失调与 PD 密切相关^[5-6]。然而,PD 免疫相关基因的鉴定及其在疾病进程中的作用机制尚不明确。本研究整合生物信息学和机器学习方法,筛选 PD 免疫相关关键基因并探讨其免疫浸润特征,为阐明 PD 免疫病理机制提供新思路。

2 材料与方法

2.1 数据收集和预处理

从公共基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 中检索帕金森病相关数据集,以芯片平台相同且样本来源为人类死后脑组织为筛选标准,纳入 4 个符合条件的数据集 (GSE20163、GSE20164、GSE8397、GSE20168) 作为内部数据集,包含 52 例 PD 患者和 44 例正常对照样本^[7],见表 1。鉴于芯片数据高维、小样本特性,采用完整数据集构建机器学习模型,以提高稳定性和统计效能。为验证模型的泛化性能,整合 GSE20295 和 GSE20292 数据集构建外部验证集,共纳入 51 例 PD 患者和 71 例正常对照样本。提取表达数据进行标准化和归一化矫正,当多个探针对应同一基因时,取其平均值作为该基因的表达值。使用 R 软件包“sva”中的 ComBat 函数消除数据集间的批次效应。从 ImmPort 数据库中下载 1 793 个免疫相关基因。该数据库是由美国国立卫生研究院国家过敏和传染病研究所支持的免疫学数据和分析门户。

表 1 GEO 芯片数据信息

数据集类型	数据集	PD 样本量 (例)	正常对照样本量 (例)	组织来源
内部数据集	GSE8397	24	15	大脑黑质
	GSE20163	8	9	大脑黑质
	GSE20164	6	5	大脑黑质
	GSE20168	14	15	前额叶区
外部验证集	GSE20295	40	53	多个脑区
	GSE20292	11	18	大脑黑质

注:各数据集的芯片平台均为 GPL96。

2.2 差异表达基因筛选及富集分析

使用 R 软件包“Limma”进行差异表达分析,在内部数据集中识别 PD 患者与正常对照样本间的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs),将调整后 $P < 0.05$ 和 $|\log_2 \text{FC}| > 0.5$ 作为筛选阈值^[8]。使用 R 软件包“clusterProfiler”对 DEGs 进行基因本体论 (gene ontology, GO)、京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析^[9]。富集分析的显著性阈值为调整后 $P < 0.05$ 。

2.3 加权基因共表达网络分析

使用 R 软件“WGCNA”包对内部数据集进行加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA),以识别帕金森病关键基因模块^[10]。首先进行数据预处理和质量控制,使用 goodSamplesGenes 函数过滤不合格基因,通过样本聚类检测并移除异常样本。其次筛选最佳软阈值,使数据最佳逼近无标度网络分布。基于基因间 Pearson 相关系数构建邻接矩阵,并转换为拓扑重叠矩阵,以量化基因网络连通性。采用层次聚类结合动态树切割算法识别共表达模块,设定最小模块基因数为 50。计算模块特征基因 (module eigengene, ME),设相关性阈值为 0.25,合并高度相关模块。最后计算 ME 与临床表型的相关性,绘制模块-表型关联热图,选择与表型最相关的模块进行分析。

2.4 免疫候选基因鉴定及功能富集分析

将 DEGs 与 1 793 个免疫相关基因取交集,鉴定免疫相关差异表达基因 (immune-related DEGs, IR-DEGs)。进一步将 WGCNA 筛选的模块基因与 IR-DEGs 取交集,获得 PD 免疫候选基因,对其进行 GO 和 KEGG 富集分析,以调整后 $P < 0.05$ 为显著性阈值,并绘制弦图。

2.5 机器学习模型构建及关键基因筛选

采用 4 种机器学习算法进行交叉验证,包括最

小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)、随机森林 (random forest, RF)、支持向量机递归特征消除 (support vector machine-recursive feature elimination, SVM-RFE) 和 Boruta 算法, 对候选基因进行特征筛选。LASSO 分析使用 “glmnet” 软件包, 通过 10 折交叉验证确定最优正则化强度参数 λ , 筛选对目标变量影响最大的特征基因。RF 算法通过 “randomForest” 包, 筛选排名前 10 位的基因作为潜在关键特征。SVM-RFE 通过 “e1071” 软件包进行 5 折交叉验证获取最佳变量。将 Boruta 算法最大迭代轮数设置为 500, 剔除与分类结果不相关或不确定的基因。将 4 种算法筛选结果取交集, 并将交集基因定义为 PD 免疫关键基因。

2.6 免疫关键基因功能特征分析

利用 GeneMANIA 数据库生成 PD 免疫关键基因的互作网络。对关键基因进行基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)。先根据该基因的中位表达水平将样本分为高表达组和低表达组, 再使用 R 软件包 “clusterProfiler” 执行 GSEA, 筛选调整后 $P < 0.05$ 的显著富集通路, 根据标准化富集分数的绝对值对通路进行排序。

2.7 列线图构建与评估

基于筛选的关键基因, 拟合逻辑回归模型预测 PD 患病风险, 通过绘制 Nomogram 图、受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线图和校准曲线图, 评估模型在内部数据集上的预测性能与校准性能, 并在外部验证集上验证其泛化能力与关键基因的跨队列可重复性。

2.8 免疫浸润分析

采用单样本基因集富集分析 (single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA) 算法计算 28 种免疫细胞类型在各样本中的富集评分, 量化免疫细胞浸润水平。使用 Wilcoxon 秩和检验比较 PD 组与正常对照组间免疫细胞浸润差异, 筛选差异浸润的免疫细胞类型。随后, 通过 Spearman 相关性分析评估关键基因表达水平与免疫细胞浸润评分间的相关性, 识别与关键基因显著相关的免疫细胞类型 ($P < 0.05$)。

3 结果

3.1 差异表达基因筛选及富集分析结果

合并后的内部数据集包含 96 例样本。经差异表达分析, 鉴定出 397 个 DEGs, 其中 85 个上调基因和 312 个下调基因。对 DEGs 进行富集分析, GO 分析显示 DEGs 主要集中在突触囊泡运输和循环, 以及 ATP 酶耦联转运体活性, 见图 1; KEGG 分析中突触囊泡循环通路最显著, 多巴胺能、血清素能等神经递质系统均受影响, 见图 2, 此外还发现多个病原体感染通路富集。

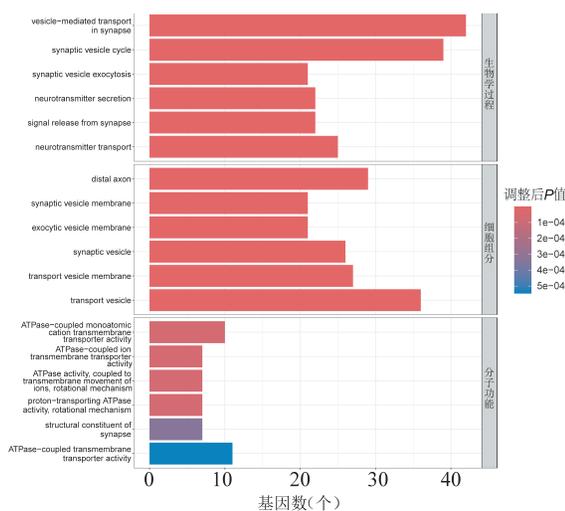


图 1 差异表达基因 GO 分析

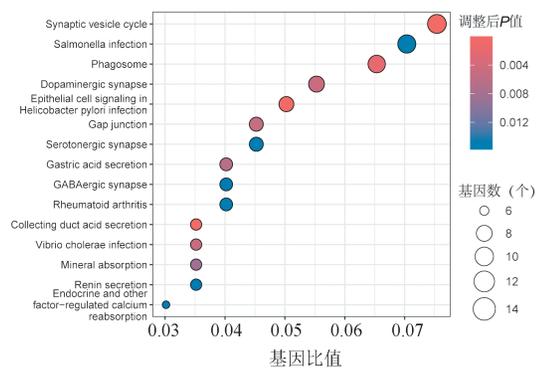


图 2 差异表达基因前 15 个显著富集的信号通路

3.2 加权基因共表达网络分析结果

采用 WGCNA 对样本进行聚类分析, 剔除离群样本, 筛选软阈值, 构建共表达网络。当软阈值 $\beta = 8$ 时,

构建的网络既满足无尺度特性，也满足平均连接程度不至于较小而缺乏足够信息 ($R^2=0.855$)。设置最小模块基因数为 50，采用动态剪切树算法识别共表达模块，合并相关性大于 0.75 的模块，最终获得 14 个共表达模块。基于 Pearson 相关分析，计算各基因模块特征值与 PD 表型之间的相关性，turquoise 模块与 PD 表型呈现最强正相关性 ($r=0.56, P=2.73 \times 10^{-9}$)，见图 3。

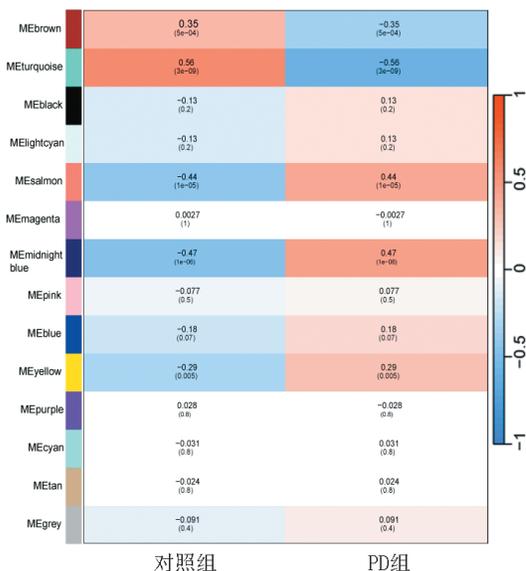


图 3 基因模块与样本表型相关性热图

3.3 免疫候选基因的鉴定及功能富集分析结果

将 DEGs 与 ImmPort 免疫基因集取交集得到 IR-DEGs，再与 WGCNA 鉴定的 turquoise 模块基因取交集，获得 24 个 PD 相关免疫候选基因。GO 分析表明，这 24 个候选基因主要富集于细胞分泌和生长因子活性等功能，提示其可能通过调控生长因子活性和分泌过程参与免疫调节。KEGG 分析表明，这些基因显著富集于 B/T 细胞受体信号、MAPK 和 AGE-RAGE 等免疫相关通路，提示其在免疫应答的多个层面发挥作用。

3.4 机器学习筛选关键基因结果

基于 24 个候选基因，采用 4 种机器学习算法交叉验证进行特征选择：LASSO 识别出 6 个具有非零回归系数的关键基因，见图 4a—图 4c；SVM-RFE 采用递归特征消除策略，最终确定 2 个最优特征基因，见图 4c—图 4d；RF 筛选出排名前 10 位的基因作为潜在的关键特征，见图 4e；Boruta 筛选出 17 个 confirmed 基因，见图 4f。对 4 种算法的结果取交集，最终确定 2 个关键基因：FGF13 和 IL17RB。

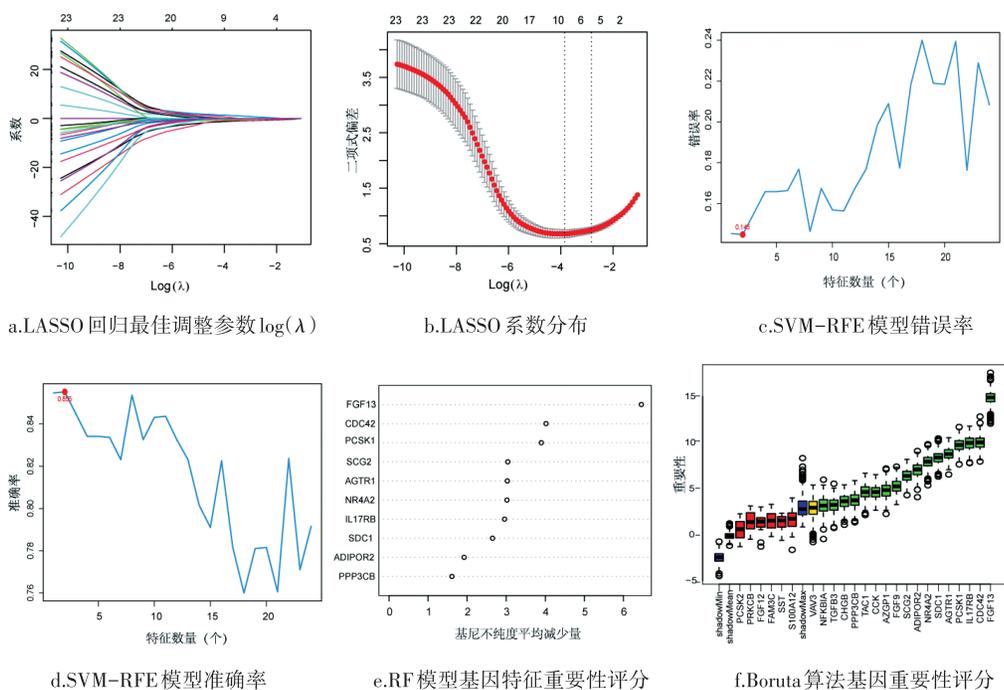


图 4 关键基因的筛选

3.5 免疫相关关键基因功能特征分析结果

利用GSEA探索 FGF13 和 IL17RB 的相关功能通

路，发现其与突触囊泡循环、多巴胺能突触、氧化磷酸化、帕金森病和金黄色葡萄球菌感染通路等相关，见图5，这些途径与DEGs功能分析的结果具有一致性。

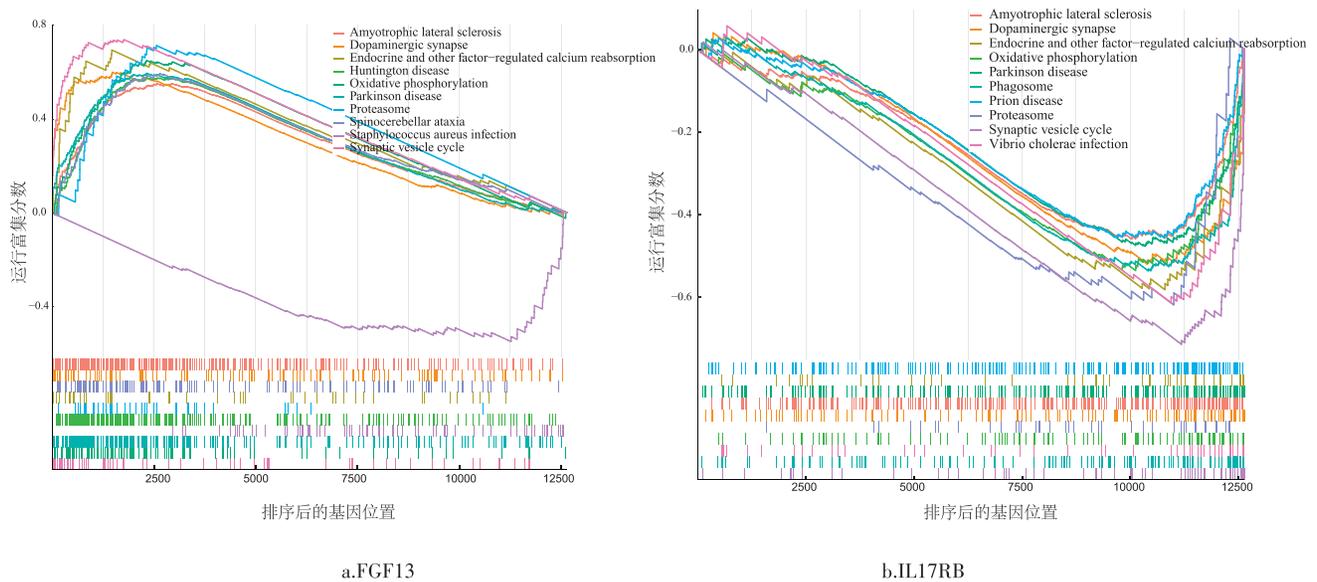


图5 FGF13和IL17RB的GSEA前10位富集通路

3.6 列线图构建与评估结果

与对照组相比，两个关键基因在内部数据集的PD患者中呈现显著差异表达：FGF13表达下调，IL17RB表达上调。ROC分析显示，FGF13 (AUC=0.92) 和 IL17RB (AUC=0.81) 均具有较高的诊断效能，见图6a，

基于二者构建的预测PD患病风险的列线图模型AUC值达0.947，见图6b—6e，提示其具有较高的临床应用潜力。为验证关键基因及模型诊断效能的泛化能力，在外部验证集集中进行独立验证。结果显示，FGF13和IL17RB的AUC值分别为0.79和0.73，其列线图模型AUC值为0.843，提示关键基因具有一定的稳健性，见图7。

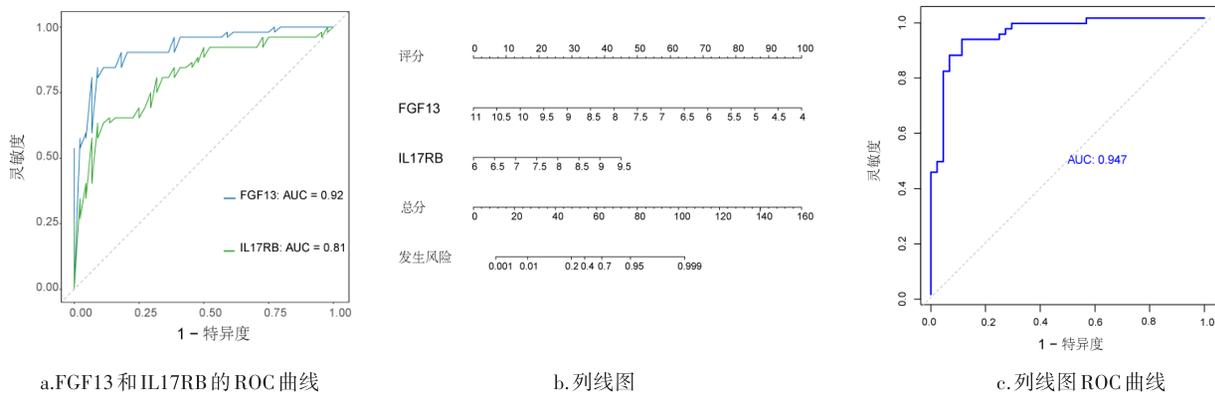
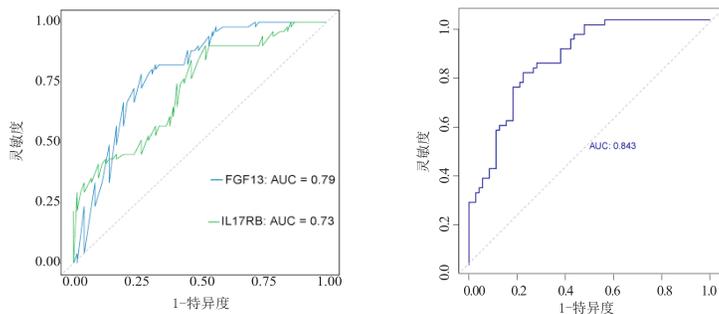


图6 列线图的构建与评估



a.FGF13 和 IL17RB 在验证集集中的 ROC 曲线

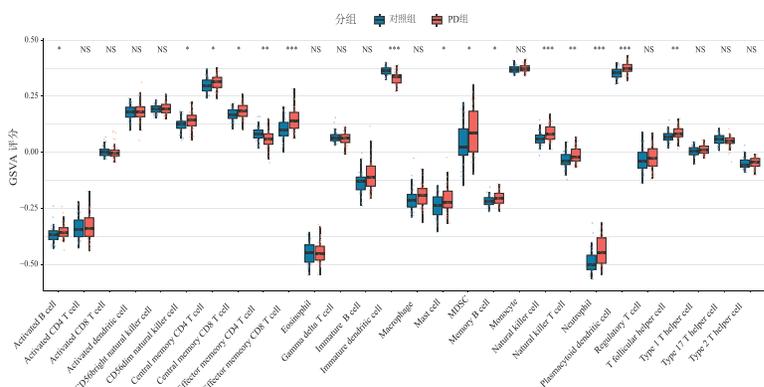
b. 列线图 ROC 曲线

图 7 外部验证集 (GSE20295 和 GSE20292 合集) 中关键基因的诊断效能

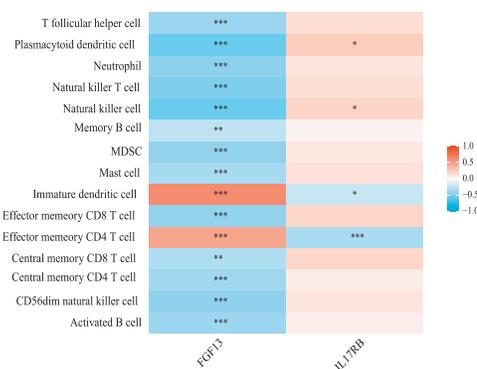
3.7 免疫浸润分析结果

采用 ssGSEA 算法评估 28 种免疫细胞类型在 PD 患者和对照组中的免疫细胞浸润差异, 见图 8a。结果显示效应记忆 CD8 T 细胞、自然杀伤细胞和浆细胞样树突状细胞等免疫细胞在 PD 组表达较高, 而未成熟树突状细胞表达较低。进一步分析 2 个关键

基因与 15 种显著差异免疫细胞类型之间的相关性, 见图 8b。FGF13 与自然杀伤细胞、中央记忆 CD4/CD8 T 细胞等呈显著负相关, 而与效应记忆 CD4 T 细胞、未成熟树突状细胞呈显著正相关。IL17RB 与大部分免疫细胞呈正相关或弱相关, 仅与效应记忆 CD4 T 细胞等少数细胞类型呈显著相关性。其中, FGF13 表现出更广泛的免疫调控特征。



a. 对照组和 PD 组 28 种免疫细胞浸润水平比较箱线图



b. 关键基因与 15 种显著差异免疫细胞类型热图

图 8 免疫浸润分析

注: *表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$, ***表示 $P < 0.001$ 。

4 讨论

4.1 PD 免疫病理与关键基因筛选策略

PD 是常见的老年神经系统变性疾病^[11], 其并非单纯的运动障碍疾病, 而是伴随神经炎症与免疫功能紊乱的多系统疾病, 患者存在循环促炎因子升高、免疫细胞激活及血脑屏障破坏等特征^[12]。因

此, 解析 PD 免疫相关关键基因及免疫浸润模式, 对挖掘潜在治疗靶点与诊断标志物具有重要意义。本研究基于 GEO 数据集, 结合 ImmPort 免疫数据库, 采用差异表达分析和加权基因共表达网络, 分析筛选免疫相关候选基因, 进一步通过 4 种机器学习算法鉴定出 PD 免疫关键基因 FGF13 与 IL17RB, 并利用 ROC 曲线及外部数据集验证其诊断效能, 揭示了 PD 特异性免疫浸润特征。

4.2 差异表达基因的功能特征与 PD 病理关联

为明确 PD 与正常样本的表达差异, 筛选出 397 个 DEGs 并进行富集分析。GO 分析显示, DEGs 主要富集于突触囊泡运输和循环、APT 酶耦联转运体活性, 这些功能与 PD 的核心病理过程密切相关。突触囊泡内吞障碍早于多巴胺能神经元丢失, 是 PD 发病早期事件之一^[13]; ATP 酶耦联转运体活性的富集反映线粒体功能异常及囊泡循环障碍^[14]。KEGG 通路富集分析表明, 除突触囊泡循环通路外, DEGs 还显著富集于多巴胺能、血清素能及 GABA 能神经递质系统相关通路^[15-16], 进一步支持 PD 的多系统疾病属性。此外, 病原体感染通路的富集, 提示神经-免疫交互作用可能参与 PD 病理, 这与“感染增加 PD 发病风险”的研究结论相符^[17-18]。

4.3 免疫相关差异基因的筛选与功能解析

通过 WGCNA 筛选的关键模块基因分别与 1 793 个免疫相关基因及 DEGs 取交集, 获得 24 个 IR-DEGs。功能富集显示, IR-DEGs 主要参与细胞分泌调控, 且富集于 B/T 细胞受体、MAPK 等免疫信号通路。PD 患者 CD8 T 细胞减少且炎症基因上调^[19], 抑制 MAPK 信号可缓解 PD 的氧化应激与神经炎症^[20], 进一步支持上述通路的重要性。同时, IR-DEGs 在分子水平参与免疫信号转导, 有研究^[21]发现, 靶向 CCL2-CCR2 趋化因子轴可阻断 PD 外周炎症细胞浸润, 提示分泌系统与 PD 免疫病理的潜在相关性。

4.4 免疫关键基因的诊断效能与作用机制

整合机器学习算法对 IR-DEGs 进行特征选择, 最终确定 FGF13 与 IL17RB 为 PD 免疫关键基因。本研究未额外划分训练集与测试集, 而是通过内部数据集的多折交叉验证策略完成特征筛选和模型训练, 以提高模型稳定性, 并通过 GSE20295 和 GSE20292 合集验证模型泛化能力。两种策略结合可有效评估关键基因的诊断价值。

其中, FGF13 通过结合 IB2 和电压门控钠通道

调节神经元兴奋性, 并通过稳定微管参与神经元极化与迁移^[22]。一方面, FGF13 缺失导致线粒体功能障碍、ATP 生成减少, 激活胶质细胞介导的神经炎症。另一方面, FGF13 缺失会引发钠通道异常与神经元兴奋性改变^[23]。该假说得到多方面验证: FGF13 在 PD 患者和小鼠模型的黑质纹状体中表达显著降低^[24], 在 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠模型中, 海马区 Nav1.1 等亚型表达异常, 而使用钠通道阻滞剂可改善认知功能^[25]。此外, GSEA 分析显示 FGF13 富集于 PD 通路、氧化磷酸化及金黄色葡萄球菌感染通路, 提示其通过突触功能调节、线粒体代谢及神经免疫多重机制参与 PD 病理。

IL17RB 作为 IL-17 受体家族成员, 此前相关研究多聚焦于肿瘤领域, 在神经系统疾病中研究较少。最新研究显示, IL17RB⁺ B 细胞可特征性高表达趋化因子 CCL17/CCL22^[26], 而 CCL17/CCL22 通过 CCR4 调节免疫细胞向中枢迁移^[27-28], 提示 IL17RB 可能通过调控 B 细胞趋化因子参与塑造 PD 神经免疫微环境。同时, IL17RB 通过 IL-17E/IL-17RA 通路调节脑区间信号传导^[29], 且在阿尔茨海默病中为失调中枢基因^[30], 表明其可能直接参与神经元功能调控。GSEA 分析进一步显示, IL17RB 高表达组中氧化磷酸化、蛋白酶体、突触囊泡循环及多巴胺能突触通路显著负富集, 提示 IL17RB 可能通过影响线粒体功能、蛋白质稳态及突触功能参与 PD 进程。

4.5 免疫细胞浸润特征及其生物学意义

免疫浸润分析揭示 PD 患者与对照样本脑组织中有 15 种免疫细胞的浸润水平存在显著差异。PD 患者 NK 细胞、中性粒细胞等固有免疫细胞激活, 中央记忆 T 细胞、B 细胞等适应性免疫增强。其中, 浆细胞样树突状细胞、未成熟树突状细胞、NK 细胞及 CD4 TEM 均与两个关键基因相关, 提示其与 PD 的发生发展密切相关。具体而言, NK 细胞浸润水平与 FGF13 负相关、与 IL17RB 正相关, 表明其可能在 PD 免疫失衡中发挥重要作用。未成熟树突状细胞维持免疫耐受^[31], 且未成熟树突状细胞更易通过血脑屏障参与早期炎症^[32], 因此其减少可能影响免疫耐受调控, 从而参与 PD 免疫病理过程。

CD4 TEM 作为抗原刺激后形成的免疫细胞亚群, 在 PD 慢性炎症中具有重要意义。已有研究表明, α -突触核蛋白过表达可诱导其浸润大脑并分泌 $\text{IFN}\gamma$ ^[33]; PD 患者外周血中 CD4 TEM 增加与运动症状评分正相关^[34], 上述证据均支持 CD4 TEM 在 PD 免疫病理中的潜在作用。

5 结语

本研究通过多维度分析, 鉴定出 PD 免疫关键基因 FGF13、IL17RB 及 4 种差异免疫细胞类型 (NK 细胞、浆细胞样树突状细胞、未成熟树突状细胞、CD4 TEM), 为理解 PD 免疫机制提供新视角, 也为精准医学应用奠定基础。但研究存在局限性: 数据集均来自公共数据库, 样本量较小且以脑组织为主; 机制解析停留在生物信息学预测, 有待细胞/动物实验验证关键基因对免疫浸润与神经元的作用。未来应扩大多中心、多类型样本量, 结合单细胞测序明确关键基因的细胞特异性表达, 同时通过实验验证其调控机制, 为 PD 诊治提供更可靠的依据。

作者贡献: 李嘉星负责研究设计、数据处理与分析、论文撰写; 鲍娟负责论文审核与修订; 余弦负责协助数据收集与处理。

利益声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- 1 YANG Y, WANG Y, WANG C, et al. Identification of hub genes of Parkinson's disease through bioinformatics analysis [J]. *Frontiers in neuroscience*, 2022, 16(11): 974838.
- 2 ZHANG Y, KIRYU H. Identification of oxidative stress-related genes differentially expressed in Alzheimer's disease and construction of a hub gene-based diagnostic model [J]. *Scientific reports*, 2023, 13(1): 6817.
- 3 ZONG Y, YANG Y, ZHAO J, et al. Identification of key mitochondria-related genes and their relevance to the immune system linking Parkinson's disease and primary Sjögren's syndrome through integrated bioinformatics analyses [J]. *Computers in biology and medicine*, 2024, 175(6): 108511.
- 4 ABDI I Y, GHANEM S S, EL-AGNAF O M. Immune-related biomarkers for Parkinson's disease [J]. *Neurobiology of disease*, 2022, 170(8): 105771.
- 5 LI X, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. Subsequent risks of Parkinson disease in patients with autoimmune and related disorders: a nationwide epidemiological study from Sweden [J]. *Neurodegenerative diseases*, 2012, 10(1-4): 277-284.
- 6 PAAKINAHO A, KOPONEN M, TIIHONEN M, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs and risk of Parkinson disease: nested case-control study of people with rheumatoid arthritis [J]. *Neurology*, 2022, 98(12): e1273.
- 7 CLOUGH E, BARRETT T. The gene expression omnibus database [J]. *Methods in molecular biology*, 2016, 1418: 93-110.
- 8 RITCHIE M E, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic acids research*, 2015, 43(7): e47.
- 9 WU T, HU E, XU S, et al. ClusterProfiler 4.0: a universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. *The innovation*, 2021, 2(3): 100141.
- 10 LANGFELDER P, HORVATH S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis [J]. *BMC bioinformatics*, 2008, 9(1): 559.
- 11 PRZEDBORSKI S. The two-century journey of Parkinson disease research [J]. *Nature reviews neuroscience*, 2017, 18(4): 251-259.
- 12 TANSEY M G, WALLINGS R L, HOUSER M C, et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease [J]. *Nature reviews immunology*, 2022, 22(11): 657-673.
- 13 ZOU L, TIAN Y, ZHANG Z. Dysfunction of synaptic vesicle endocytosis in Parkinson's disease [J]. *Frontiers in integrative neuroscience*, 2021, 15(5): 619160.
- 14 SONG P, PENG W, SAUVE V, et al. Parkinson's disease-linked parkin mutation disrupts recycling of synaptic vesicles in human dopaminergic neurons [J]. *Neuron*, 2023, 111(23): 3775-3788.
- 15 NOBIS L, MAIO M R, SALEH Y, et al. Role of serotonin in modulation of decision-making in Parkinson's disease [J]. *Journal of psychopharmacology*, 2023, 37(4): 420-431.
- 16 AL-KURAI SHY H M, AL-GAREEB A I, ALBUHADILY A K, et al. Sleep disorders cause Parkinson's disease or the reverse is true: good GABA good night [J]. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2024, 30(3): e14521.
- 17 ZHENG J, SHI W, YANG Q, et al. Hospital-treated infectious diseases, infection burden and risk of Parkinson disease: an observational and mendelian randomization

- study [J]. *Brain, behavior, and immunity*, 2024, 120(8): 352–359.
- 18 SMEYNE R J, NOYCE A J, BYRNE M, et al. Infection and risk of Parkinson's disease [J]. *Journal of Parkinson's disease*, 2021, 11(1): 31–43.
- 19 BHATIA D, GROZDANOV V, RUF W P, et al. T-cell dysregulation is associated with disease severity in Parkinson's disease [J]. *Journal of neuroinflammation*, 2021, 18(1): 250.
- 20 ZHANG X, WANG Y, LV J. STAT4 targets KISS1 to inhibit the oxidative damage, inflammation and neuronal apoptosis in experimental PD models by inactivating the MAPK pathway [J]. *Neurochemistry international*, 2024, 175(5): 105683.
- 21 ZHANG C, SHAO W, YUAN H, et al. Engineered extracellular vesicle-based nanoformulations that coordinate neuroinflammation and immune homeostasis, enhancing Parkinson's disease therapy [J]. *ACS nano*, 2024, 18(34): 23014–23031.
- 22 RIVAS L J, URIBE R A. Fibroblast growth factor (FGF) 13 [J]. *Differentiation*, 2024, 140(11/12): 100814.
- 23 WANG Q, YANG J, WANG H, et al. Fibroblast growth factor 13 stabilizes microtubules to promote Na⁺ channel function in nociceptive DRG neurons and modulates inflammatory pain [J]. *Journal of advanced research*, 2020, 31(S3): 97–111.
- 24 SONG N, WANG X, HA L, et al. Neuronal FGF13 inhibits mitochondria-derived damage signals to prevent neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Advanced science*, 2025, 12(28): 2503579.
- 25 WANG Z, LIN Y, LIU W, et al. Voltage-gated sodium channels are involved in cognitive impairments in Parkinson's disease-like rats [J]. *Neuroscience*, 2019, 418(10): 231–243.
- 26 ABDU S, XIA J, YUAN H, et al. IL-25 enhances B cell responses in type 2 inflammation through IL-17RB receptor [J]. *Allergy*, 2025, 80(4): 965–975.
- 27 SCHEU S, ALI S, RULAND C, et al. The C-C chemokines CCL17 and CCL22 and their receptor CCR4 in CNS autoimmunity [J]. *International journal of molecular sciences*, 2017, 18(11): 2306.
- 28 LEE Y, LEE S, CHANG S C, et al. Significant roles of neuroinflammation in Parkinson's disease: therapeutic targets for PD prevention [J]. *Archives of pharmacological research*, 2019, 42(5): 416–425.
- 29 LEE Y, ISHIKAWA T, LEE H, et al. Brain-wide mapping of immune receptors uncovers a neuromodulatory role of IL-17E and the receptor IL-17RB [J]. *Cell*, 2025, 188(8): 2203–2217.
- 30 MITRA S, BP K, C R S, et al. Alzheimer's disease rewires gene coexpression networks coupling different brain regions [J]. *NPJ systems biology and applications*, 2024, 10(1): 50.
- 31 KOUTSILIERI E, LUTZ M B, SCHELLER C. Autoimmunity, dendritic cells and relevance for Parkinson's disease [J]. *Journal of neural transmission*, 2012, 120(1): 75–81.
- 32 ARJMANDI A, LIU K, DOROVINI-ZIS K. Dendritic cell adhesion to cerebral endothelium: role of endothelial cell adhesion molecules and their ligands [J]. *Journal of neuropathology & experimental neurology*, 2009, 68(3): 300–313.
- 33 WILLIAMS G P, SCHONHOFF A M, JURKUVENAITE A, et al. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2021, 144(7): 2047–2059.
- 34 SAUNDERS J A H, ESTES K A, KOSLOSKI L M, et al. CD4⁺ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Journal of neuroimmune pharmacology*, 2012, 7(4): 927–938.

《医学信息学杂志》开通微信公众号

《医学信息学杂志》微信公众号现已开通，作者可通过该平台查阅稿件状态；读者可浏览当期最新内容、过刊等；同时提供国内外最新医学信息研究动态、发展前沿等，搭建编者、作者、读者之间沟通、交流的平台。可扫描右侧二维码添加，敬请关注！



《医学信息学杂志》编辑部