

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2024.08.005

陈义凤, 谭丽萍, 杨春雪, 等. 胎盘病因不明绒毛炎发病关键基因筛选 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2024, 46(8): 45-53.

## 胎盘病因不明绒毛炎发病关键基因筛选

陈义凤<sup>1,2</sup>, 谭丽萍<sup>1,2</sup>, 杨春雪<sup>1,2</sup>,  
陈雪梅<sup>1,2</sup>, 何俊琳<sup>1,2</sup>, 高茹菲<sup>1,2</sup>

1. 重庆医科大学 公共卫生学院, 重庆 400016; 2. 生殖与发育教育部国际合作联合实验室, 重庆 400016

**摘要:** 目的 分析胎盘病因不明绒毛炎(Villitis of Unknown Etiology, VUE)可能的发病机制, 筛选出在疾病中起关键作用的靶基因. 方法 从基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中下载 VUE 及正常对照组织的基因表达谱数据. 通过加权基因共表达网络分析(Weighted Correlation Network Analysis, WGCNA)和基因差异表达分析识别关键的 VUE 基因. 使用基因本体论(Gene Ontology, GO)以及京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)分析 VUE 可能的发病机制. 通过蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein Interaction, PPI)对关键 VUE 基因进一步筛选发现 VUE 核心靶基因; 最后通过受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线和单因素逻辑回归对核心靶基因进行分析. 结果 通过加权基因共表达网络(WGCNA)分析和基因差异表达分析, 发现了 206 个 VUE 核心基因, 对其进行功能分析发现这些核心 VUE 基因主要在跨膜受体蛋白丝氨酸/苏氨酸的负调控、细胞结构组织和细胞外基质结构成分等功能上富集, 而富集通路主要包括 Hippo 信号通路、TGF 信号通路和 Wnt 信号通路等. 利用这 206 个关键基因构建 PPI 网络筛选出 10 个 VUE 核心靶基因, 对其进行分析发现它们均可作为识别 VUE 的独立因素, 且其中 9 个基因与 VUE 发生风险呈显著负相关关系. 结论 发现了几种 VUE 发生发展的可能作用机制, 且 *MRPL13*, *FBN1*, *CTGF*, *SLC2A10*, *SLIRP*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB*, *VBPI* 有望成为 VUE 诊断和治疗的生物标志物.

**关键词:** 胎盘病因不明绒毛炎; 加权基因共表达网络分析;

靶基因

中图分类号: Q987; R711

文献标志码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



文章编号: 1673-9868(2024)08-0045-09

## Screening of Key Genes for Villitis of Unknown Etiology

CHEN Yifeng<sup>1,2</sup>, TAN Liping<sup>1,2</sup>, YANG Chunxue<sup>1,2</sup>,  
CHEN Xuemei<sup>1,2</sup>, HE Junlin<sup>1,2</sup>, GAO Rufe<sup>1,2</sup>

1. Department of Reproductive Biology, School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Reproductive and Developmental Joint Laboratory of International Cooperation, the Ministry of Education,

Chongqing 400016, China

收稿日期: 2024-04-14

基金项目: 重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0041).

作者简介: 陈义凤, 女, 硕士研究生, 主要从事生殖疾病研究.

**Abstract:** Objective of this study is to analyze the possible development mechanisms of villitis of unknown etiology (VUE) and the screening of target genes that play a key role in the disease. Gene expression profile data of VUE patients and healthy individuals were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO). Bioinformatics methods were applied to perform a weighted correlation network analysis (WGCNA) and gene differential expression analysis to identify key VUE genes. The Gene Ontology(GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis were used to discover the possible mechanisms of action. Key VUE genes were further screened by protein-protein interactions (PPI) to identify core VUE target genes. Finally, the core target genes were analyzed by ROC curve and univariate logistic regression. By WGCNA analysis and gene differential expression analysis, 206 VUE core genes were identified. Functional analysis found that these core VUE genes were mainly enriched in the negative regulation of the transmembrane receptor protein serine/threonine, cellular structural organization and extracellular matrix structural components, while the enriched pathways mainly included Hippo signaling pathway, TGF signaling pathway and Wnt signaling pathway. 10 VUE core target genes were selected from 206 key genes. Finally, the analysis of the 10 core target genes found that they all could be used as independent factors to identify VUE, and 9 genes showed a significant negative correlation with the risk of developing VUE. This study found several possible mechanisms of the occurrence and development of VUE, and *MRPL13*, *FBN1*, *CTGF*, *SLC2A10*, *SLIRP*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB* and *VBPI* are expected to become biomarkers for the diagnosis and treatment of VUE.

**Key words:** villitis of unknown etiology; WGCNA; target genes

胎盘是女性怀孕的关键器官,其发育异常或功能障碍将增加流产、早产和死产等不良妊娠结局的发生风险<sup>[1]</sup>.在女性妊娠过程中胎盘常发生炎症性改变,即胎盘绒毛炎<sup>[2]</sup>.研究发现,胎盘绒毛炎的发生会导致产妇在围产期感染风险增加,也会对胎儿和新生儿健康产生严重影响<sup>[3]</sup>.关于导致胎盘绒毛炎发生的病因,已有研究表明部分绒毛炎的发生是由细菌感染引起<sup>[4]</sup>.然而,大多数的绒毛炎病例到目前为止还没有明确的病因,这些病例被定义为病因不明绒毛炎(Villitis of Unknown Etiology, VUE)<sup>[5]</sup>.据调查,在发达国家中 VUE 占有胎盘绒毛炎病例的 95%左右<sup>[6]</sup>.而 VUE 的发生可能会导致母体与胎儿间产生排斥反应,增加流产风险<sup>[3]</sup>.因此,VUE 的早期发现和诊断对于女性妊娠安全和胎儿健康均具有重要意义.但 VUE 发生发展的具体作用机制尚未明确,且缺乏在 VUE 发病过程中起关键作用的基因识别.

由于疾病的发生通常受一些异常表达基因的调控,这些基因直接或间接地负责疾病的发生与发展<sup>[7-8]</sup>.因此,识别出 VUE 的特异性核心靶基因有助于发现 VUE 发病的作用机制,进而为治疗 VUE 提供理论基础和科学依据.随着测序技术的发展,生物信息学分析已被广泛应用于识别基因表达特征与疾病之间的相互作用.然而,尚未有研究者使用生物信息学分析发现 VUE 发生发展相关的疾病特异性生物标志物.近年来,大规模的基因组图谱提供了基因表达数据,为识别 VUE 的特异性核心靶基因提供了极好的机会.因此,本研究旨在从生物信息学分析的角度找出 VUE 的特异性核心靶基因,为 VUE 的进一步研究提供参考.

## 1 材料与方法

### 1.1 材料搜集

本研究所用数据下载自美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>).下载 VUE 基因表达数据集 GSE130856<sup>[3]</sup>,其中病例组包括 20 个患有 VUE 的胎盘组织样本,正常

对照组包括与病例组胎龄完全匹配的 9 个正常胎盘组织样本. GSE130856 基因表达谱阵列基于 GPL570 [HG-U133\_Plus\_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array 软件进行分析.

## 1.2 方法

### 1.2.1 基因表达数据预处理及标准化

从 GEO 数据库中下载原始数据, 然后用 R 统计软件(版本 4.2.3, <https://www.r-project.org/>)和生物导体分析工具(<http://www.bioconductor.org/>)进行预处理和归一化. 应用“affy”R 语言包进行 RMA 背景校正、完全 log<sub>2</sub> 变换、分位数归一化和中值优化, 并排除没有匹配基因符号的探针. 对映射到同一基因的多个探针, 取平均值作为最终的表达值.

### 1.2.2 加权基因共表达网络(WGCNA)的构建

使用“WGCNA”R 语言包对标准化处理后的基因表达数据集进行基因共表达模块分析, 筛选出关键基因. ① 通过对基因相关系数取  $n$  次幂的方式计算任意两个基因之间的相关系数, 并以合适的软阈值构建无标度邻接网络. ② 将邻接网络转化为拓扑重叠矩阵(Topological Overlap Matrix, TOM)来计算基因之间的关系. ③ 再基于 TOM 值的相异度对基因构建层次聚类树, 筛选出连接度高的基因并定义为模块. ④ 通过模块与疾病状态的相关系数及  $p$  值绘制模块与疾病的相关性热图, 并计算基因与模块之间的相关性(Module Membership, MM)和基因的重要性(Gene Significance, GS)<sup>[9]</sup>.

### 1.2.3 差异表达基因分析

使用“limma”R 语言包<sup>[10]</sup>对标准化后的数据集进行差异表达基因分析. 将  $p < 0.05$  和  $|\log_2\text{FC}| \geq 1$  设为识别 VUE 差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs)的阈值, 然后通过“ggplot2”R 语言包(<https://ggplot2.tidyverse.org>)绘制热图和火山图进行可视化.

### 1.2.4 功能和途径富集分析

使用“org. Hs. eg. db”R 语言包(<https://www.bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/org.Hs.eg.db.html>)对数据集进行基因本体论(Gene Ontology, GO)以及京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)分析,  $p < 0.05$  视为有统计学意义, 并使用“enrichplot”R 语言包(<https://yulab-smu.top/biomedical-knowledge-mining-book/>)进行 GO 和 KEGG 的可视化.

### 1.2.5 蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络构建

将筛选出的关键 VUE 基因导入基因/蛋白相互作用检索搜查工具(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, STRING)数据库(<http://www.string-db.org/>), 获得 PPI 网络, 然后将 PPI 网络导入 Cytoscape 软件(版本 3.9.1)进行可视化. 使用 CytoNCA 插件计算平均中介中心度值. 中介中心度是一个结点担任其他两个结点之间最短桥梁的次数, 其值越大, 说明基因所处位置越接近核心<sup>[7]</sup>. 通过此方法, 筛选出前 10 个最为核心的 VUE 基因.

### 1.2.6 核心 VUE 靶基因的分析

通过构建受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线探讨核心靶基因作为诊断 VUE 可能性大小的依据. 利用 IBM SPSS Statistics 27.0 软件, 采用单因素逻辑回归分析方法计算 10 个核心 VUE 靶基因表达与 VUE 风险之间的比值比(Odds Ratio, OR)和 95% 置信区间(Confidence Interval, CI).

## 1.3 统计学处理

研究中的所有统计分析均由 R 软件和 IBM SPSS Statistics 27.0 软件执行, 其中单因素逻辑回归分析方法选择“输入”. 基因表达水平的组间比较采用  $t$  检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $p < 0.05$  为具有统计学意义的阈值.

## 2 结果与分析

### 2.1 WGCNA 筛选关键 VUE 基因

首先,在构建无标度网络和基因连接的过程中,既要保证网络接近无尺度分布,又要保证网络平均连通性不会太小,本研究设置无标度区域值大于 0.7,最佳软阈值为 9(图 1a)。随后,将相似基因进行合并,共得到 4 种颜色模块(图 1b)。然后,分析模块与临床性状的相关性,发现蓝色模块的相关性最强,与 VUE 呈负相关( $r = -0.72$ ,  $p = 2e-05$ )(图 1c)。最后,将蓝色模块按基因重要性( $>0.5$ )和基因与模块相关性( $>0.8$ )筛选出关键模块内的关键基因共 1 685 个(图 1d、图 1e)。

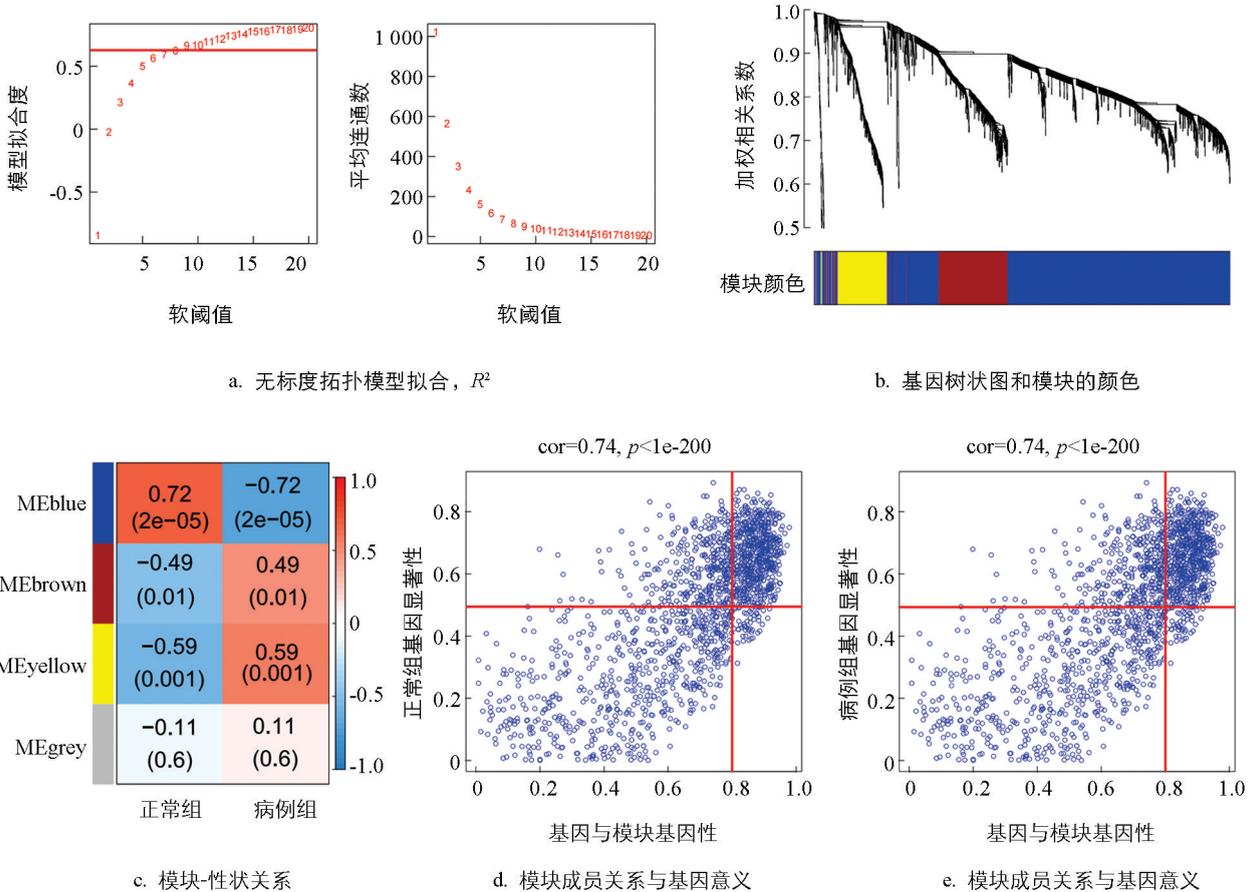


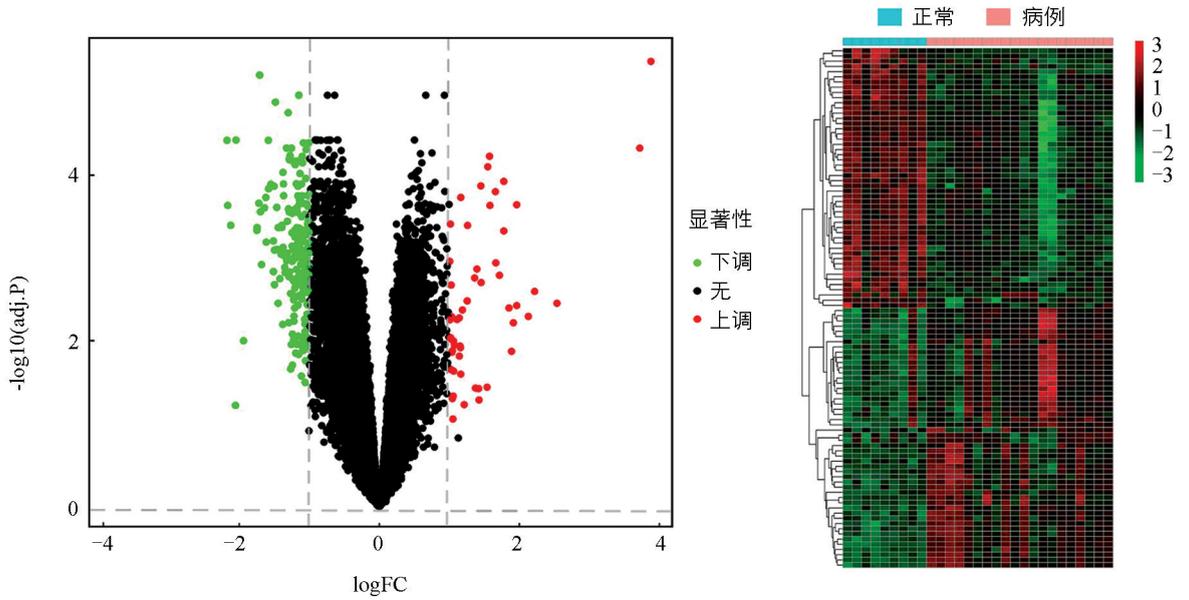
图 1 加权基因共表达网络分析(WGCNA)筛选关键病因不明绒毛炎基因分析

### 2.2 差异分析筛选关键 VUE 基因

通过 R 对 VUE 数据集进行基因差异表达分析,以  $p < 0.05$  和  $|\log_2FC| \geq 1$  为阈值获得了 257 个 DEGs,在 VUE 数据集中的表达情况如热图和火山图所示(图 2),其中有 53 个基因表达上调,204 个基因表达下调。

### 2.3 核心 VUE 基因筛选和分析

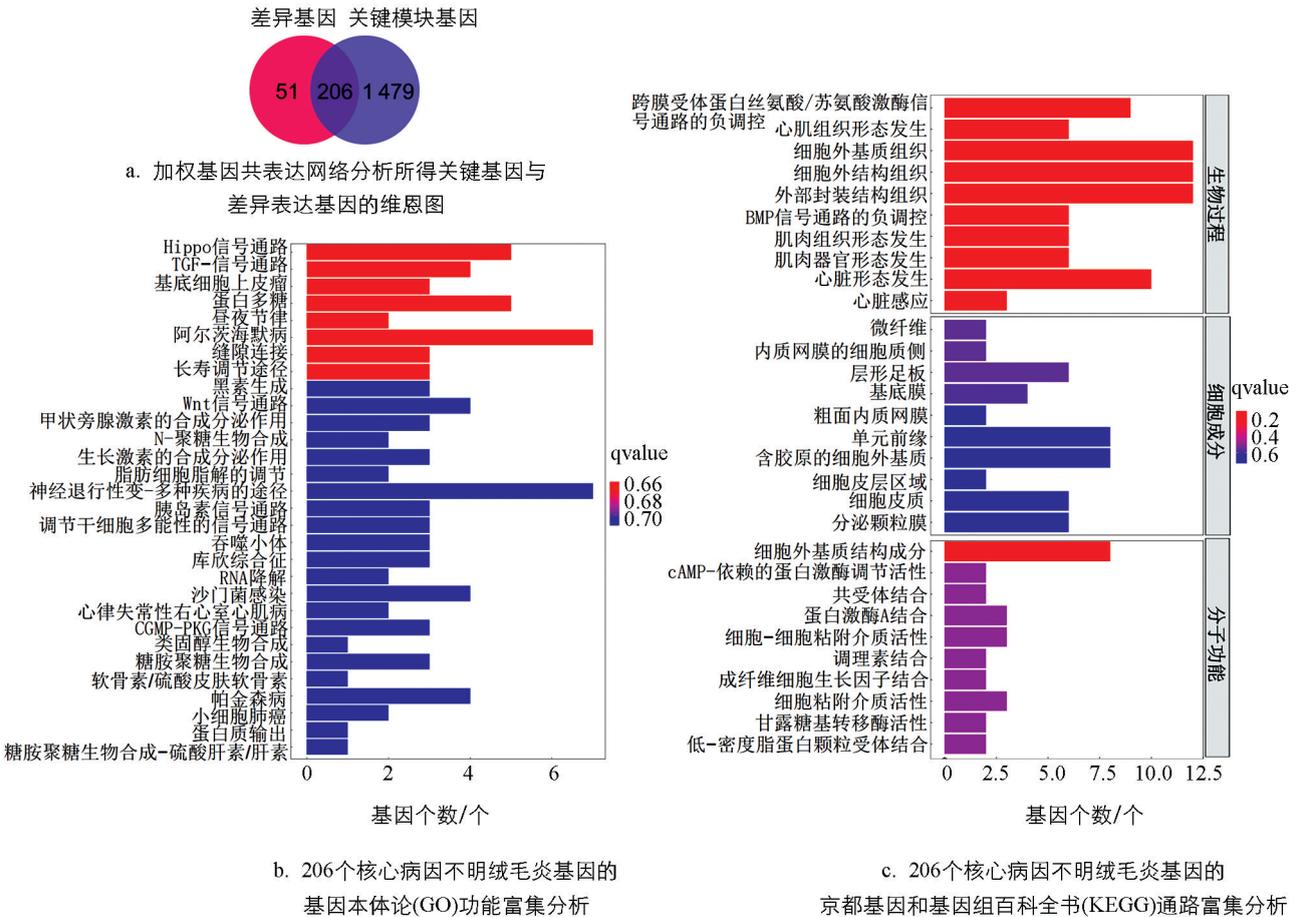
为了鉴定可能对 VUE 的发生发展产生关键作用的核心基因,将 WGCNA 分析筛选出的 1 685 个 VUE 关键基因与差异表达分析筛选出的 257 个 VUE 关键基因绘制维恩图,发现 206 个交集基因(图 3a),本研究将其定义为核心 VUE 基因。对其进行 GO 和 KEGG 分析,发现这些核心 VUE 基因主要在跨膜受体蛋白丝氨酸/苏氨酸的负调控、细胞结构组织和细胞外基质结构成分等功能上富集(图 3b),而富集通路主要包括 Hippo 信号通路、TGF-信号通路和 Wnt 信号通路等(图 3c)。



a. 病因不明绒毛炎差异表达基因的火山图  
(横坐标代表基因表达水平差异度, 纵坐标代表基因表达差异显著性)

b. 病因不明绒毛炎差异表达基因的热图

图 2 病因不明绒毛炎差异表达基因的火山图和热图



a. 加权基因共表达网络分析所得关键基因与差异表达基因的维恩图

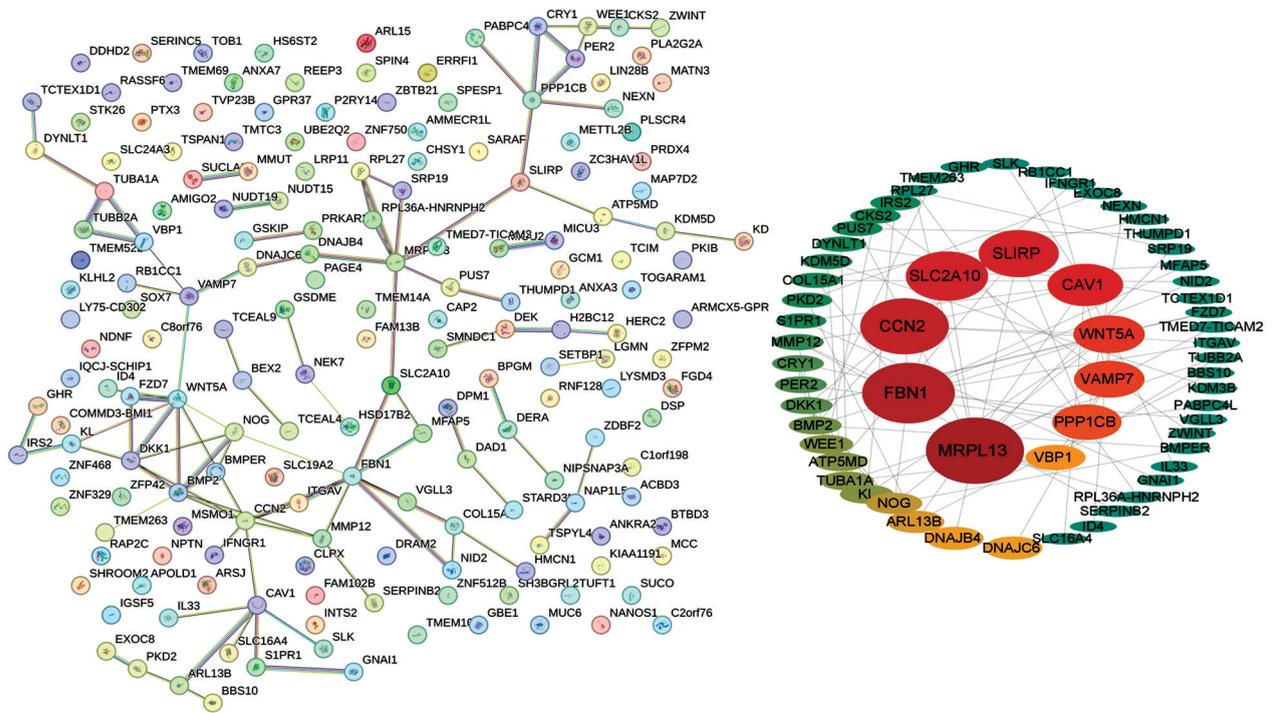
b. 206个核心病因不明绒毛炎基因的基因本体论(GO)功能富集分析

c. 206个核心病因不明绒毛炎基因的京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

图 3 核心 VUE 基因的筛选和分析

### 2.4 核心 VUE 靶基因筛选

为了探讨 206 个核心 VUE 基因中发挥主要作用的靶基因, 利用 PPI 网络构建方法进行 VUE 核心靶基因筛选. 首先根据 STRING 数据库构建 206 个核心 VUE 基因的 PPI 网络, 其中 99 个基因互相连接, 选择其中有 61 个基因参与连接的网络进行分析(图 4a). 根据 Cytoscape 软件中计算出的平均中介中心度值大小将基因排序, 可以看出 *MRPL13* 的平均中介中心度值最大, 说明其处于这些基因最核心的位置, 与其他基因间的关系最为紧密, 其次是 *FBN1*, *CCN2*(又名 *CTGF*), *SLC2A10*, *SLIRP*, *CAV1* 等(图 4b). 本研究选择平均中介中心度值最大的前 10 个基因(*MRPL13*, *FBN1*, *CTGF*, *SLC2A10*, *SLIRP*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB*, *VBP1*), 将其定义为 VUE 核心靶基因.



a. 206个核心VUE基因的PPI网络

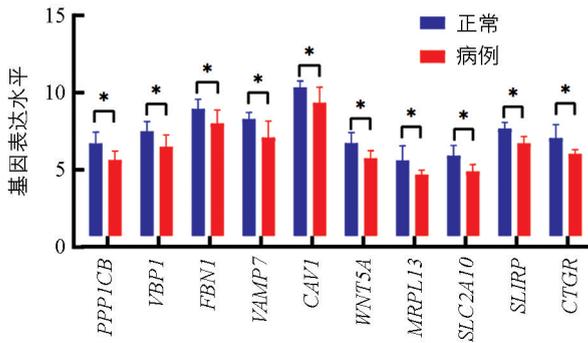
b. 61个核心VUE基因参与的PPI网络分析 (椭圆形越大说明基因中介中心度值越大, 颜色越接近于红色说明显著性水平越高)

图中基因代码由软件生成, 无法显示斜体.

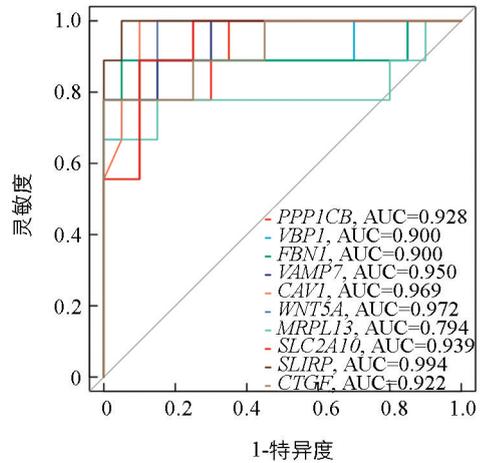
图 4 核心病因不明绒毛炎基因的蛋白质-蛋白质相互作用网络构建与分析

### 2.5 VUE 核心靶基因分析

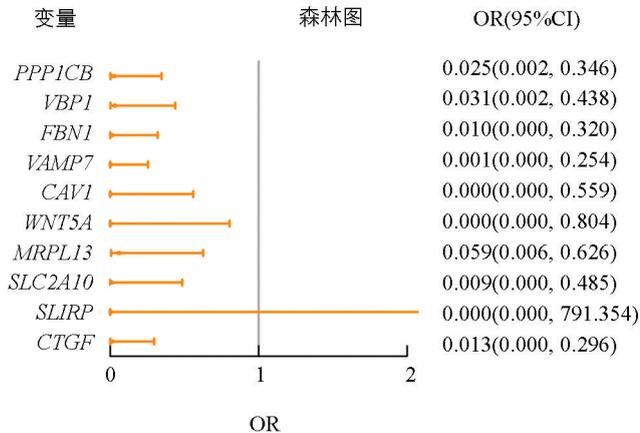
在对核心 VUE 靶基因的表达情况进行分析时, 发现在 GSE130856 数据集中 VUE 患者相较于正常者这 10 个核心靶基因全部显著下调(图 5a). 通过受试者工作特征曲线(ROC)检测这 10 个靶基因能否正确判断 VUE 样本和正常样本, 计算结果显示 10 个核心靶基因的曲线下面积(Area Under Curve, AUC)值均大于 0.5(图 5b), 说明筛选出的这 10 个核心靶基因均可作为区分 VUE 组和正常组的独立因素. 为了探讨这 10 个核心靶基因的表达情况与 VUE 风险之间的关系, 我们进行了单因素逻辑回归分析(图 5c), 共有 9 个基因(*MRPL13*, *FBN1*, *CTGF*, *SLC2A10*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB*, *VBP1*)与 VUE 发生风险呈显著的负相关关系, 即均可能为 VUE 的保护因素.



a. 10个病因不明绒毛炎核心靶基因在GSE130856数据集中标准化处理后的表达水平  
(基因表达水平: 数据标准化处理后基因表达量以2为底的对数变换值, \*  $p < 0.001$ )



b. 10个病因不明绒毛炎核心靶基因构建的受试者工作特征曲线



c. 10个病因不明绒毛炎核心靶基因的单因素逻辑回归分析

图 5 病因不明绒毛炎核心靶基因的分析

### 3 结论与讨论

VUE 是一种胎盘慢性炎症性病变, 其发病特征是母体 T 细胞浸润到绒毛膜组织中<sup>[11]</sup>. 已有研究报道确定了胎盘中 VUE 病变的存在与母胎耐受性下降、胎儿宫内生长受限和流产等存在显著关联<sup>[3]</sup>. 关于 VUE 的发病原因, 有研究发现种族、吸烟、肥胖、动脉高血压和糖尿病等已被评估为 VUE 的可能诱发因素<sup>[12]</sup>. 此外, 根据目前的研究, VUE 的发病机制可能主要通过影响 T 细胞趋化因子(CXCL9, CXCL10 和 CXCL11)及其受体(CXCR3)在 Hofbauer 细胞(胎儿来源的胎盘巨噬细胞)、基质细胞和内皮细胞中的表达实现<sup>[13]</sup>; 也有研究者发现患有 VUE 的胎盘富含参与抗原呈递的基因, 如 II 类主要组织相容性抗原(HLA-DM, -DO, -DP, -DQ, -DR)以及 I 类分子(HLA-B, -C, -G)的过表达<sup>[11]</sup>. 然而, 已有的研究证据对于确定 VUE 具体的发病机制还严重不足, 在 VUE 发生发展过程中起关键作用的基因仍未得到充分明确. 基于此, 本研究通过生物信息学方法, 对 VUE 发生发展可能的作用机制进行分析, 更重要的是对 VUE 特异性核心靶基因进行识别和筛选.

本研究通过 WGCNA 和基因差异表达分析, 识别出了 257 个关键的 VUE 特异性基因. 通过 GO 和 KEGG 分析, 发现这 257 个关键的 VUE 基因主要在跨膜受体蛋白丝氨酸/苏氨酸的负调控、细胞结构组织

和细胞外基质结构成分等功能上富集,而富集通路主要包括 Hippo 信号通路、TGF 信号通路和 Wnt 信号通路等.根据其他研究报道,发现跨膜受体蛋白丝氨酸/苏氨酸的负调控、Hippo 信号通路、TGF 信号通路和 Wnt 信号通路均在多种恶性肿瘤中具有重要作用<sup>[14-15]</sup>.本研究也支持了细胞因子-细胞因子受体相互作用和细胞粘附分子的组成等功能在 VUE 发病过程中发挥一定作用的结论<sup>[16]</sup>.由此可见,我们筛选出的 VUE 核心基因在疾病发生发展中发挥着重要作用的可能性很大.然而,大部分功能和通路尚未引起研究者的关注.因此,本研究提出上述功能和通路调节异常可能在 VUE 疾病中扮演着重要角色,为今后关于 VUE 的机制研究提供了参考方向.

本研究通过 PPI 网络进一步筛选得到 10 个更为核心的 VUE 特异性靶基因,包括 *MRPL13*, *FBN1*, *CTGF*, *SLC2A10*, *SLIRP*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB*, *VBPI*.其中, *MRPL13* 在人类食管癌、肺腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤中的重要作用已被证实<sup>[17-18]</sup>. *FBN1* 与马方综合征具有紧密关系<sup>[19]</sup>. *CTGF* 被发现参与了多囊卵巢综合征的发生<sup>[20]</sup>.研究发现 *SLC2A10*, *SLIRP*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB*, *VBPI* 分别与动脉迂曲综合征、线粒体功能、前列腺癌、结肠癌、细胞异常凋亡、呼吸系统疾病和重度抑郁等疾病相关<sup>[21-23]</sup>.根据以往的研究, *FBN1*, *CTGF*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7* 在女性特异性疾病(如乳腺癌、子痫等)发生发展过程中起着一定的作用<sup>[24-25]</sup>,然而还未发现这些具有重要功能的基因在 VUE 中起作用的报道.本研究通过生物信息学分析发现 *SLC2A10*, *SLIRP*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB*, *VBPI* 与 VUE 的发生发展密切相关,提示这 10 个核心 VUE 基因可能通过影响 Hippo 信号通路、TGF 信号通路、Wnt 信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用和细胞粘附分子的组成等功能对 VUE 疾病的发生风险产生影响,为 VUE 的诊断及发病机制提供了新的研究方向.

本研究对 10 个 VUE 核心靶基因进行分析发现,这 10 个核心靶基因在 VUE 组中表达水平均显著下调.通过 ROC 曲线分析发现筛选出的这 10 个核心靶基因均可作为区分 VUE 组和正常组的独立因素.单因素逻辑回归分析显示 *MRPL13*, *FBN1*, *CTGF*, *SLC2A10*, *CAV1*, *WNT5A*, *VAMP7*, *PPP1CB*, *VBPI* 可能为 VUE 的保护因素,提示我们在往后关于 VUE 的研究中应重点关注这些基因,因为它们极有可能在 VUE 发生发展中有着不可忽视的作用.

本研究利用生物信息学分析方法发现了一些与 VUE 发生发展相关的机制及关键的靶基因,为 VUE 的诊断和治疗提供了一定的参考.然而,本研究也存在一定的局限性.①由于公开数据库中 VUE 基因表达数据集较为稀缺,本研究未在验证过程中利用其他数据来进行功能验证分析,这可能会造成验证结果的过拟合问题.因此,在以后的研究中应利用多个不同的 VUE 数据集对这些基因进行验证.②本研究缺乏相关细胞、动物和人群等实验来对发现的结果进行验证,今后还需要更多的研究来深入探索这些关键基因与 VUE 发生发展的关系,以及 VUE 发生发展的具体作用机制.

## 参考文献:

- [1] OSBORNE B, DANCEY S R, MERY E, et al. Impact of Villitis of Unknown Etiology and Adverse Acute Neonatal Outcomes in Eastern Ontario [J]. *Placenta*, 2023, 144: 23-28.
- [2] DE KONING L, CRAWFORD S, NOHR E, et al. Recurrence Risk of Villitis of Unknown Etiology: Analysis of a Large Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Placenta*, 2022, 120: 32-39.
- [3] ENNINGA E A L, LEONTOVICH A A, FEDYSHYN B, et al. Upregulation of HLA-Class I and II in Placentas Diagnosed with Villitis of Unknown Etiology [J]. *Reproductive Sciences*, 2020, 27(5): 1129-1138.
- [4] NARICE B F, TRZESZCZ M, COHEN M, et al. Acute Villitis and Intravascular Microorganisms in Fetal Vessels: A Case Report and Literature Review of an Unusual Histopathological Finding [J]. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2021, 24(3): 246-251.
- [5] FREEDMAN A A, GOLDSTEIN J A, MILLER G E, et al. Seasonal Variation of Chronic Villitis of Unknown Etiology [J]. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2020, 23(4): 253-259.
- [6] IP S, GRIFFIN A, LOURIE R, et al. Chronic Villitis of Unknown Aetiology: An Australian Institution's 5-Year Expe-

- rience [J]. *Pathology*, 2022, 54(7): 882-887.
- [7] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. CytoHubba: Identifying Hub Objects and Sub-Networks from Complex Interactome [J]. *BMC Systems Biology*, 2014, 8(4): S11.
- [8] LANGFELDER P, HORVATH S. WGCNA: An R Package for Weighted Correlation Network Analysis [J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 559.
- [9] 张飞飞, 袁红, 谢映春, 等. 骨髓增生异常综合征的特征基因筛选及分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(17): 2122-2128.
- [10] 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.
- [11] KIM C J, ROMERO R, CHAEMSAITHONG P, et al. Chronic Inflammation of the Placenta: Definition, Classification, Pathogenesis, and Clinical Significance [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 213(S4): 53-69.
- [12] MEKINIAN A, KOLANSKA K, CHELOUFI M, et al. Chronic Villitis of Unknown Etiology (VUE): Obstetrical Features, Outcome and Treatment [J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2021, 148: 103438.
- [13] GOLDSTEIN J A, GALLAGHER K, BECK C, et al. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease [J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 531543.
- [14] HASHEMI R, PEYMANI M, GHAEDI K, et al. In Silico Identification of the Specific Pathways in each Stage of Colorectal Cancer and the Association of Their Top Genes with Drug Resistance and Sensitivity [J]. *Medical Oncology*, 2022, 39(5): 57.
- [15] SINHA A, IYENGAR P V, TEN DIJKE P. E3 Ubiquitin Ligases: Key Regulators of TGFB Signaling in Cancer Progression [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2): 476.
- [16] ERNST L M, BOCKOVEN C, FREEDMAN A, et al. Chronic Villitis of Unknown Etiology: Investigations into Viral Pathogenesis [J]. *Placenta*, 2021, 107: 24-30.
- [17] DU H L, LI Y, PANG S, et al. Development and Validation of a Prognostic Model Based on RNA Binding Proteins in Patients with Esophageal Cancer [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2023, 15(11): 6178-6191.
- [18] DUAN G L, HUANG C X, ZHAO J G, et al. Investigating Subtypes of Lung Adenocarcinoma by Oxidative Stress and Immunotherapy Related Genes [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 20930.
- [19] ZHANG K, ERNST L, SCHOBERT I, et al. Is Marfan Syndrome Associated with Primary Structural Changes in the Left Atrium? [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(20): 3278.
- [20] OLANIYI K S, ARELOEGBE S E, FIEMOTONGHA F E. Cardiac Energy Depletion in a Rat Model of Polycystic Ovarian Syndrome is Reversed by Acetate and Associated with Inhibitory Effect of HDAC2/mTOR [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2024, 962: 176243.
- [21] EKHATOR C, DEVI M, BARKER C, et al. Arterial Tortuosity Syndrome: Unraveling a Rare Vascular Disorder [J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e44906.
- [22] AIBARA S, SINGH V, MODELSKA A, et al. Structural Basis of Mitochondrial Translation [J]. *eLife*, 2020, 9: e58362.
- [23] GUO L X, LIU Y X, YANG T, et al. CAV1 and KRT5 are Potential Targets for Prostate Cancer [J]. *Medicine*, 2023, 102(49): e36473.
- [24] 张可莹, 李小燕, 刘旭霞, 等. 妊娠合并主动脉夹层的临床及遗传学分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(10): 70-74.
- [25] 张阔, 陈莹, 刘丹, 等. 甲基化 SIM2、GNA12、CTGF 在子痫前期孕妇中表达水平及其对疾病的预测价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(1): 44-48.