

# 基于网络药理学预测多种微量元素作用于早产低出生体重儿的药理作用机制

顾莹芬<sup>1</sup>, 郝晨霞<sup>1</sup>, 张兆康<sup>2</sup>, 杨婉花<sup>2</sup>, 李志玲<sup>1\*</sup> (1.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127; 2.上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

**摘要:** **目的** 利用网络药理学方法探究多种微量元素作用于早产低出生体重儿的药理作用机制。**方法** 通过 Drugbank 数据库和 TTD 数据库获取多种微量元素调控的靶点, 在 GeneCards 数据库和 DisGeNet 数据库收集早产低出生体重儿相关的基因, 筛选出两者共同的靶点作为多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关靶点, 运用 STRING 数据库构建其蛋白相互作用网络, 利用 Cytoscape 3.6.1 软件筛选候选靶点, 并确定关键靶点。通过构建“多种微量元素-候选靶点”综合性网络, 定义主要微量元素。使用 g:Profiler 软件对候选靶点进行 KEGG 和 GO 富集通路分析, 预测多种微量元素作用于早产低出生体重儿的相关信号通路和分子机制。**结果** 共确定微量元素作用于早产低出生体重儿的靶点 211 个、候选靶点 26 个; 预测到关键靶点为 ALB、GAPDH、FN1; 主要微量元素是铜(Cu)和锌(Zn), 分别调控 22 和 19 个靶点; KEGG 富集分析到主要 3 条通路为补体与凝血级联、胆固醇代谢、脂质和动脉粥样硬化。**结论** 主要微量元素 Cu 和 Zn 可通过调节 GAPDH、CP 和 SOD1 等靶点, 引起早产儿神经元损伤以及降低氧化应激导致的早产儿相关疾病的风险; 早产儿合适的 Cu 和 Zn 水平可调控胆固醇代谢等信号通路而降低早产儿及其成年后心血管疾病的风险。因此, 有必要进一步深入研究多种微量元素对早产儿的药理作用机制, 为早产儿的良好生长和发育提供更加充分的理论依据。

**关键词:** 网络药理学; 微量元素; 低出生体重; 早产儿; 药理作用

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)22-3097-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232487

引用本文: 顾莹芬, 郝晨霞, 张兆康, 等. 基于网络药理学预测多种微量元素作用于早产低出生体重儿的药理作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3097-3103.

## Predicting Pharmacological Mechanism of Multiple Trace Elements in Preterm Low Birth Weight Infants Based on Network Pharmacology

GU Yingfen<sup>1</sup>, HAO Chenxia<sup>1</sup>, ZHANG Zhaokang<sup>2</sup>, YANG Wanhua<sup>2</sup>, LI Zhiling<sup>1\*</sup> (1. Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 2. Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the pharmacological mechanism of trace elements in preterm low birth weight infants through network pharmacology. **METHODS** Targets associated with trace elements were obtained from Drugbank database and TTD database. Genes related to preterm low birth weight infants were collected from GeneCards database and DisGeNET database. Two groups of data were intersected to get mapping targets. Protein-protein interaction network of mapping targets were constructed by STRING database. Candidate targets were screened by Cytoscape 3.6.1 and ranked to obtain key targets. The major trace elements were defined by establishing network of “trace elements-candidate targets”. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) and Gene Ontology(GO) term enrichment analysis was performed via g:Profiler software to predict the molecular mechanisms and related pathways of trace elements on preterm low birth weight infants. **RESULTS** A sum of 211 targets of trace elements in preterm low birth weight infants were screened, including 26 candidate targets and three key targets: albumin(ALB), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH) and fibronectin 1(FN1). The major trace elements were copper(Cu) and zinc(Zn), regulating 22 and 19 targets respectively. KEGG pathway enrichment analysis predicted that three major pathways were complement and coagulation cascades, cholesterol metabolism as well as lipid and atherosclerosis. **CONCLUSION** The major trace elements Cu and Zn may cause neuronal damage and reduce the risk of oxidative stress-related diseases in premature infants through the regulation of GAPDH, ceruloplasmin(CP), superoxide dismutase 1(SOD1), etc. The appropriate levels of Cu and Zn for preterm infants may regulate cholesterol metabolism and other signaling pathways and therefore reduce the risk of cardiovascular diseases in premature infants and adult. Further investigation of the pharmacological mechanism of trace elements in preterm infants is necessary to provide a more sufficient theoretical basis for the

基金项目: 上海市科技计划项目(23430761100); 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金项目(YG2023LC13)

作者简介: 顾莹芬, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: guyingfen@smc.com.cn \*通信作者: 李志玲, 女, 博士, 主任药师 E-mail: lizhiling@smc.com.cn

good growth and development of preterm infants.

**KEYWORDS:** network pharmacology; trace elements; low birth weight; preterm infants; pharmacological mechanism

微量元素是指占生物体总质量 $<0.01\%$ ，且为生物体所必需的一些元素，如硒、铁、锌(Zn)、铜(Cu)、锰、碘、钼、铬、钴等<sup>[1]</sup>。微量元素在早产儿的生长发育中起着重要作用，如 Zn 缺乏会导致早产儿体质量减轻，发育迟缓，腹泻，口周皮炎，感染增加等<sup>[2]</sup>。微量元素水平的改变也和早产儿及其成年后心血管疾病的风险有关<sup>[3-4]</sup>。然而，微量元素对早产儿尤其是低出生体重儿的药理作用机制研究还不够深入，有必要采用合适的方法，进行多角度探究。

网络药理学是集化学信息学、生物信息学、网络生物学、网络分析和传统药理学为一体的综合学科，从系统层次和生物网络的整体角度出发，解析药物与治疗对象之间的分子关联，揭示药物的系统性药理机制<sup>[5-6]</sup>。本研究拟运用网络药理学方法，预测多种微量元素调控的靶点，筛选早产低出生体重儿相关的基因，并通过构建多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关靶点的蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络筛选候选靶点和通路富集分析，探究其对早产低出生体重儿的药理作用机制，为早产儿相关疾病的治疗带来一些新思考，为临床实践提供理论支持。

## 1 数据库与软件

Drugbank 数据库(<https://www.drugbank.ca/>)、TTD 数据库(<https://idrblab.org/ttd>)、Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)、KEGG 数据库(<https://www.kegg.jp/>)、STRING 数据库(<https://string-db.org/>)、g:Profiler(<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/>)、Cytoscape 3.6.1 软件、Network Analyzer 软件。

## 2 方法

### 2.1 早产儿相关的微量元素品种确定依据

早产儿是指出生时胎龄 $<37$ 周的新生儿，出生体质量 $<2\ 500\text{ g}$ 者为低出生体重儿。根据欧洲临床营养和代谢学会(ESPEN)指南<sup>[7]</sup>和中国《多种微量元素注射液临床应用中国专家共识》<sup>[8]</sup>确定与早产儿相关的微量元素。

### 2.2 多种微量元素所调控的靶点搜集

在 Drugbank 数据库和 TTD 数据库分别输入多种微量元素名称，搜集多种微量元素的靶点，录入 Excel 表格。

### 2.3 早产低出生体重儿相关基因的收集

在 GeneCards 数据库和 DisGeNet 数据库分别以“preterm birth”“preterm neonates”“preterm newborn”“preterm infants”“premature neonates”“premature infants”和“low birth weight”作为检索词，查询与早产低出生体重儿相关的基因。将得到的与早产低出生体重儿相关的基因，输入 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)查询每个基因对应的唯一的 Uniprot ID(设置物种来源为“Human”)，删除重复基因后，得到的早产低出生体重儿相关的基因。

### 2.4 多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关靶点的确定

将“2.2”项下中搜集得到的多种微量元素靶点与“2.3”项下搜集得到的早产低出生体重儿相关的基因一对一映射，筛选二者的共同靶点，即为多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关的靶点。之后将这些靶点依次输入 Uniprot 数据库，记录下每个靶点基因全称-基因简称-Uniprot ID 号的一一对应列表保存至单独的 Excel 表格中。

### 2.5 构建多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关靶点的 PPI 网络并筛选候选靶点

将“2.4”项下得到的多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关的靶点依次输入 STRING 数据库中(<https://string-db.org/>)，设定物种来源“human”和置信度评分 $>0.9$ ，筛选得到这些靶点的 PPI 网络。STRING 数据库是对已知和预测蛋白质-蛋白质关联进行评分和整合，形成涵盖 $>5\ 000$ 个生物体的综合蛋白网络<sup>[9]</sup>。每个节点表示 1 个蛋白，节点之间的连线表示 2 个蛋白之间的相互作用，2 个蛋白之间的连线不止一条，存在多种相互作用关系。所有的相互关系既有实验验证，也有数据预测的结果。

将该 PPI 网络通过 Cytoscape 3.6.1 软件进行可视化，使用 Network Analyzer 插件计算该网络的包括“degree”值在内的拓扑参数，并将“degree”值 $>2$ 倍平均值的靶点确定为多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关的候选靶点，其中“degree”值排在前 3 位定义为关键靶点。节点度值分布反映了网络中某一节点与周围节点连接的数目，度值越大表明该节点与周围节点的联系越紧密，其重要性也越大。

## 2.6 “多种微量元素-候选靶点”综合性网络的建立

利用 Cytoscape 3.6.1 构建“多种微量元素-候选靶点”综合性网络。通过对该网络进行分析确定主要的微量元素,其中重复出现次数最多的前 2 位微量元素定义为主要微量元素。

### 2.7 对候选靶点通路富集

**2.7.1 京都基因与基因组百科全书通路(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析** g:Profiler 是用于功能富集分析和基因列表转换的 Web 服务器<sup>[10]</sup>。将“2.5”项下得到的候选靶点输入到 g:Profiler(<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/>)软件进行 KEGG 富集分析,从分子水平解读细胞、有机体等的生物功能。设置通路富集置信  $P < 0.05$ ,确定与多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关的信号通路。

**2.7.2 基因本体论(Gene Ontology, GO)富集分析** 将候选靶点输入 g:Profiler(<http://biit.cs.ut.ee/gprofiler/>)软件,分别从细胞组成(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)和生物过程(biological process, BP)3 个不同的方面进行 GO 富集分析能对各个物种和各大数据库来源的基因及基因产物提供注释和分析。设定物种来源为“human”和通路富集值  $P < 0.05$ ,得到富集分析结果及相应的富集网络图,揭示多种微量元素作用于早产低出生体重儿的分子机制。

## 3 结果

### 3.1 早产儿相关微量元素的种类

根据欧洲临床营养和代谢学会(ESPEN)指南<sup>[7]</sup>和中国《多种微量元素注射液临床应用中国专家共识》<sup>[8]</sup>确定与早产儿相关的微量元素 10 种,分别为铁、Zn、Cu、硒、锰、氟、碘、铬、钼和钴。

### 3.2 多种微量元素作用的靶点和与早产低出生体重儿相关的基因

笔者共确定了 256 个靶点与多种微量元素相关,并从 GeneCards 数据库和 DisGeNET 数据库中搜索到 9 022 个基因与早产低出生体重儿相关。

通过对多种微量元素相关的 256 个靶点和与早产低出生体重儿相关的基因 9 022 个进行交集,共确定多种微量元素作用于早产儿的靶点 211 个,结果见图 1。

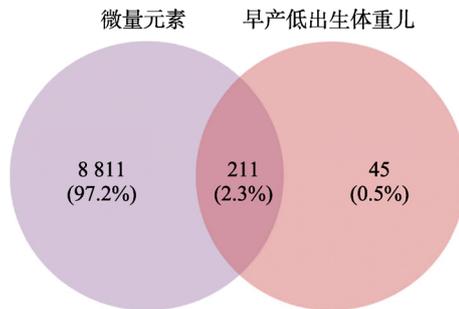


图 1 微量元素与早产低出生体重儿交集靶点基因韦恩图  
Fig. 1 Venny map of intersection target genes between trace elements and preterm low birth weight infants

### 3.3 多种微量元素作用于早产低出生体重儿的候选靶点

通过 Cytoscape 3.6.1 建立多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关靶点的 PPI 网络,共有 208 个节点,4 936 条边,见图 2。该网络平均度中心性(degree centrality, DC)为 23.73,其中  $DC > 47.46$ (2 倍平均 DC)的节点包括 26 个候选靶点,见表 1。

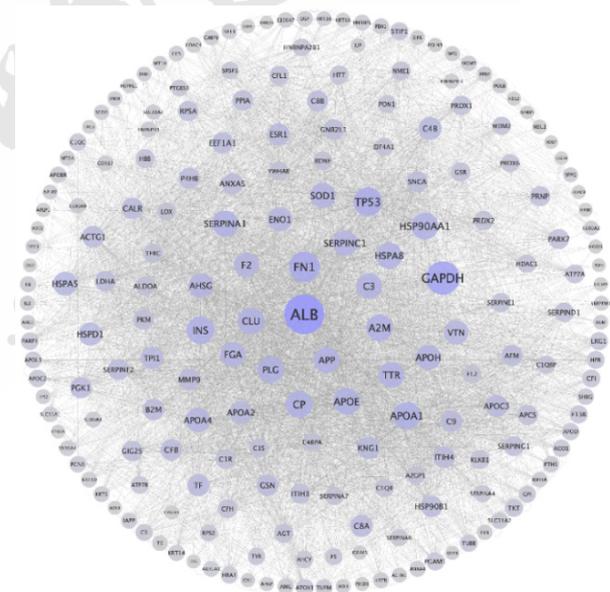


图 2 多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关靶点的蛋白相互作用网络图  
圆形代表相互作用蛋白,紫色的深浅表示自由度高低,紫色越深代表自由度越大。

Fig. 2 Protein-protein interaction network of trace elements on preterm low birth weight infants

Circle nodes represented the interacting proteins, the depth of purple indicated the degree of freedom, while the darker the purple, the greater the degree of freedom.

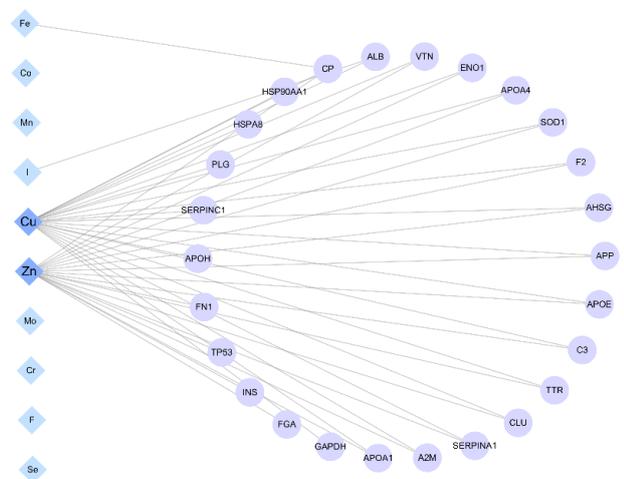
### 3.4 主要微量元素

“多种微量元素及其作用于早产低出生体重儿的候选靶点”网络共有 36 个节点和 43 条边的

关系,其中 Cu 和 Zn 分别调控 22 和 19 个靶点,定义为微量元素。结果见图 3。

### 3.5 26 个候选靶点的富集结果

**3.5.1 KEGG 富集分析的结果** 26 个候选靶点的 KEGG 通路富集结果见图 4,多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关的候选靶点主要集中在补体和凝血级联、胆固醇代谢、脂质和动脉粥样硬化。其中补体系统对先天性免疫有重要意义,与止血途径许多组分有相互作用,共同维持人体生理平衡。胆固醇代谢异常会导致各种内分泌失调和心血管疾病的风险增加。动脉粥样硬化是大多数心血管疾病(包括冠状动脉疾病、心肌梗死和中风等)及其并发症的根本原因。



**图 3** “微量元素-候选靶点”网络图  
菱形代表微量元素,圆形代表候选靶点,蓝色的深浅表示自由度高低,蓝色越深代表自由度越大。

**Fig. 3** “Trace elements-candidate targets” network  
Diamond nodes represented the trace elements, the circle nodes represented the candidate targets, the darker the blue, the greater the degree of freedom.

**3.5.2 GO 富集分析的结果** 26 个候选靶点的 GO 富集分析结果见图 4,共获取 375 个 GO 条目,其中 BP 占 298 个,CC 占 48 个,MF 占 29 个。细胞组分结果显示,关键靶点大多位于血液微粒、分泌颗粒腔、胞质囊腔。分子功能分析结果表明,关键靶点与伴侣蛋白结合、分子功能调节活性、相同的靶蛋白结合。生物过程包括应激反应的调节、对外部应激的反应、应激反应。

## 4 讨论

本研究通过构建多种微量元素作用于早产低出生体重儿相关基因的 PPI 网络筛选得到了 ALB、GAPDH、FN1、TP53、APOA1、INS、CP、HSP90AA1、A2M、APOE 等 26 个候选靶点,其

**表 1** 多种微量元素作用于早产低出生体重儿的 26 个候选靶点

**Tab. 1** Top 26 candidate targets of trace elements on preterm low birth weight infants

序号	候选靶点	蛋白名称	自由度
1	ALB	Albumin	116
2	GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase 1 Publication	89
3	FN1	Fibronectin	75
4	TP53	TP53-binding protein 1	68
5	APOA1	Apolipoprotein A-I	63
6	INS	Insulin	63
7	CP	Ceruloplasmin	60
8	HSP90AA1	Heat shock protein HSP 90-alpha	60
9	A2M	Alpha-2-macroglobulin	59
10	APOE	Apolipoprotein E	59
11	PLG	Plasminogen	58
12	CLU	Complement lysis inhibitor	58
13	SERPINA1	Alpha-1-antitrypsin	57
14	APP	Amyloid beta precursor protein	56
15	HSPA8	Heat shock 70kDa protein 8	56
16	TTR	Transthyretin	55
17	C3	Complement C3	55
18	SERPINC1	Serpin family C member 1	53
19	APOH	Apolipoprotein H	52
20	FGA	Fibrinogen alpha chain	52
21	SOD1	Superoxide dismutase 1	52
22	F2	Coagulation factor II	51
23	APOA4	Apolipoprotein A4	50
24	AHSG	Alpha 2-HS glycoprotein	50
25	VTN	Vitronectin	49
26	ENO1	Enolase 1	49

中 3 个关键靶点是 ALB、GAPDH、FN1。通过“微量元素-候选靶点”网络定义 Cu 和 Zn 为主要微量元素。KEGG 通路富集结果发现主要与补体和凝血级联、胆固醇代谢、脂质和动脉粥样硬化 3 条信号通路有关。

关键靶点白蛋白(albumin,ALB)是由肝脏合成的负向急性时相反应蛋白,炎症介质可抑制白蛋白的 mRNA 表达,导致肝脏 ALB 合成减少<sup>[11]</sup>。早产儿出生后早期常合并低白蛋白血症,研究显示出生后第 1 天血清 ALB 水平与其预后密切相关,是病死率增高的重要危险因素<sup>[12]</sup>。尤其是出生后第 1 天 ALB 水平<27.0 g·L<sup>-1</sup>的极低出生体重儿发生早发型败血症的风险更高<sup>[13]</sup>。

关键靶点 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)是糖酵解中的

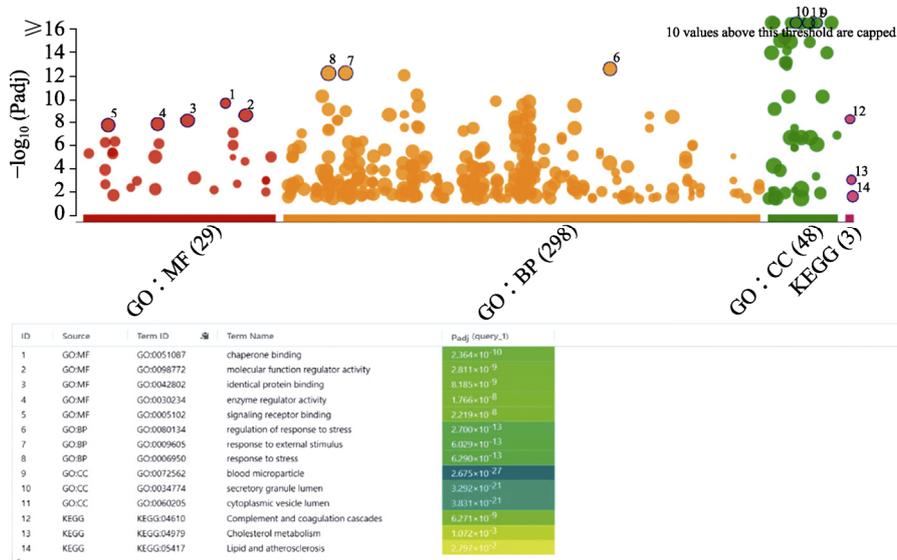


图 4 GO 和 KEGG 富集分析结果

红色点 id 1-5-GO-分子功能排在前五的结果; 橙色点 id 6-8-GO-生物过程排在前三的结果; 绿色点 id 9-11-GO-细胞组成排在前三的结果; 紫色点 id 12-14-KEGG 富集分析结果。

Fig. 4 Results of GO term and KEGG pathway enrichment

Red points id 1-5-the top 5 of GO molecular function; orange points id 6-8-the top 3 of GO biological process, green points: id 9-11-the top 3 of GO cellular component; purple points id 12-14-KEGG pathway enrichment results.

关键酶。Zn 是大脑中含量最丰富的一种金属离子, 然而, 过量 Zn 会通过抑制 GAPDH, 消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, Erk-1/2), 并诱导 NADPH 氧化酶, 导致氧化性神经元损伤<sup>[14]</sup>。Sheline 等<sup>[15]</sup>也证实细胞内游离 Zn<sup>2+</sup>水平能抑制 GAPDH, 引起 NAD<sup>+</sup>和 ATP 水平下降, 导致神经元细胞死亡, 而丙酮酸通过转化为乳酸来维持 NAD<sup>+</sup>的水平起到神经保护作用。

关键靶点纤维结合蛋白(fibronectin 1, FN1)是一种高分子量的非胶原性糖蛋白, 主要由肝脏和血管内皮细胞生成, 广泛存在于血浆、多种细胞表面及细胞基质中, 是细胞外基质的主要成分之一, 在调控细胞黏附、迁移、生长、增殖和分化中起着非常关键的作用<sup>[16]</sup>。脑室内出血(intra-ventricular hemorrhage, IVH)是早产儿一种危险的并发症, 生发基质基底层中纤维结合蛋白的缺乏是影响血管破裂最突出的因素之一, 同时纤维结合蛋白的基因多态性也是早产儿 IVH 的遗传危险因素<sup>[17]</sup>。

候选靶点铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)又称铜氧化酶, 是一种含 Cu 的  $\alpha_2$  糖蛋白, 调节 Cu 在机体各个部位的分布、合成含 Cu 的酶蛋白, 具有抗

氧化剂作用, 又有氧化酶活性, 可催化 Fe<sup>2+</sup>氧化为 Fe<sup>3+</sup>, 不释放氧自由基。Patel 等<sup>[18]</sup>在铜蓝蛋白基因缺陷型小鼠中证实在成年 CP(-/-)小鼠在中枢神经系统小脑和脑干等区域显示铁沉积、脂质过氧化增加, 表现出与脑干多巴胺能神经元损伤相关的运动协调缺陷。因此, 铜蓝蛋白在维持中枢神经系统(central nervous system, CNS)铁稳态和保护 CNS 免受铁介导的自由基损伤方面起着重要作用, 其抗氧化作用也可能对会发生铁沉积的各种神经系统退行性疾病如帕金森病和阿尔茨海默病具有重要意义<sup>[18]</sup>。

候选靶点超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)即 Cu/Zn-SOD 是细胞中最重要的抗氧化金属酶之一, 能够催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢, 在机体氧化和抗氧化平衡中起到至关重要的作用。氧化应激又是导致典型早产儿疾病发展的主要因素, 如支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变、坏死性小肠结肠炎、IVH、呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)和动脉导管未闭等<sup>[19]</sup>。其中新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是由于表面活性物质减少和肺结构不成熟引起的, 氧化应激和抗氧化之间的不平衡是 NRDS 合并肺部感染的重要触发因素。Hamid 等<sup>[20]</sup>研究发现, RDS 早产儿的氧化应激标志物丙

二醛和过氧化氢水平显著增加,而抗氧化酶过氧化氢酶活性和 SOD 水平则降低。Ahmed 等<sup>[21]</sup>也发现 RDS 早产儿抗氧化酶 SOD 水平以及微量元素 Zn、Se、Cu 水平显著低于无 RDS 早产儿。补 Zn 则可以改善 NRDS 患儿的临床和实验室指标<sup>[22]</sup>。

脂质代谢是新生儿营养领域的一个重要课题,通过 KEGG 通路富集分析可知,微量元素作用于早产低出生体重儿主要涉及胆固醇代谢、脂质和动脉粥样硬化信号通路。Shoji 等<sup>[4]</sup>分析了 45 例胎龄在 32~35 周的早产儿出生时血清铜、锌水平与脂质代谢指标,发现甘油三酯水平和血清铜含量呈负相关。此外,早产儿血脂谱的改变可能是心血管疾病发展的基础<sup>[23]</sup>。在胎儿时期,血浆脂蛋白主要为高密度脂蛋白,而在成人时,则以低密度脂蛋白为主<sup>[24]</sup>。Parkinson 等<sup>[25]</sup>认为早产和成年代谢综合征有关,早产的成年人血浆低密度脂蛋白升高可能意味着晚年患动脉粥样硬化和心血管疾病的风险更大,早产也和成年后血压升高有关。成人血脂和某些微量元素水平的改变也与心血管疾病发展的危险因素有关<sup>[3]</sup>。血清铜水平可能与 2 型糖尿病患者的血糖控制有关<sup>[26]</sup>。Klevay<sup>[27]</sup>假设冠状动脉疾病主要是一种以 Cu 缺乏为主的 Cu 和 Zn 代谢失衡的疾病,通过胆固醇生物合成调节胆固醇水平而增加血清胆固醇水平,并且 2 种金属都可以调节 Cu/Zn 超氧化物歧化酶;另一方面,过量的 Cu 含量也与冠心病风险增加有关。

虽然网络药理学作为药理学新兴分支学科,通过生物学网络中节点和关系来分析网络特性,进一步阐明药物作用机制,揭示比现代分子药理学更复杂的药理学规律。但它依赖于基础数据的系统、全面的积累和整合,目前共享的数据库来自热点研究领域,存在不同程度的局限性,靶点预测结果与预测工具及数据库完整性有一定关系。通过多种微量元素相关早产儿的研究数据不断积累,生物信息学的不断发展,网络计算方法和计算软件的不断发展,为多种微量元素作用于早产儿药理学研究及安全合理用药提供更好地帮助。

综上所述,本研究定义了主要微量元素为 Zn 和 Cu, Zn 可通过抑制关键靶点 GAPDH 导致神经元细胞损伤;Cu 以铜蓝蛋白形式保护 CNS 免受铁介导的自由基损伤;Cu 和 Zn 可通过调控候选靶点 SOD1 水平降低氧化应激导致的早产儿相关疾病的风险。KEGG 通路提示合适的 Cu 和 Zn 水平可调控胆固醇代谢等信号通路降低早产儿及其成

年后心血管疾病的风险。此外,早产儿生后 ALB 水平与其预后密切相关,关键靶点 FN1 的缺乏或基因多态性是早产儿 IVH 的遗传危险因素,但与微量元素的关系未见报道。本研究预测了多种微量元素作用于早产低出生体重儿共 26 个候选靶点,但由于早产儿群体的特殊性,相关研究比较少,有必要进一步深入研究微量元素对早产儿的药理作用,为早产儿良好的生长和发育以及减少影响可能致成年后的疾病风险提供充分的理论依据。

## REFERENCES

- [1] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 多种微量元素制剂临床应用专家共识[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(3): 168-176.
- [2] TRINDADE C E P. Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants[J]. J Pediatr, 2005, 81(1 Suppl): S43-S51.
- [3] CRAIG W Y, POULIN S E, PALOMAKI G E, et al. Oxidation-related analytes and lipid and lipoprotein concentrations in healthy subjects[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995, 15(6): 733-739.
- [4] SHOJI H, IKEDA N, KOJIMA C, et al. Relationship between copper and lipids and atherogenic indices soon after birth in Japanese preterm infants of 32-35 weeks[J]. J Dev Orig Health Dis, 2017, 8(2): 256-260.
- [5] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [6] CHEN Q Q, XU J Z, WANG C J. Explore the mechanism of "ziziphi spinosae Semen-acori tatarinowii rhizoma" in improving insomnia based on network pharmacology and molecular docking[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(14): 1917-1925.
- [7] DOMELLÖF M, SZITANYI P, SIMCHOWITZ V, et al. ESPGHAN/ESPE/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals[J]. Clin Nutr, 2018, 37(6 Pt B): 2354-2359.
- [8] Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Chinese expert consensus on clinical use of multi-trace elements injection(2021)[J]. Electron J Metab Nutr Cancer(肿瘤代谢与营养电子杂志), 2021, 8(4): 366-373.
- [9] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [10] RAUDVERE U, KOLBERG L, KUZMIN I, et al. G: Profiler: A web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W191-W198.
- [11] MOSHAGE H J, JANSSEN J A, FRANSSEN J H, et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation[J]. J Clin Invest, 1987, 79(6): 1635-1641.
- [12] CAI Z Y, LIU J D, BIAN H L, et al. The correlation between serum albumin level on the first day of life and mortality in preterm infants[J]. Chin J Neonatol(中华新生儿科杂志: 中英

- 文), 2017, 32(6): 426-430.
- [13] XUE R, LI Z L, NI L M, et al. The relationship of serum albumin level and early-onset sepsis in very low birth weight infants[J]. *Chin J Neonatol*(中华新生儿科杂志: 中英文), 2022(3): 214-218.
- [14] KOH J Y. Zinc and disease of the brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2001, 24(1/2/3): 99-106.
- [15] SHELIN C T, BEHRENS M M, CHOI D W. Zinc-induced cortical neuronal death: Contribution of energy failure attributable to loss of NAD(+) and inhibition of glycolysis[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(9): 3139-3146.
- [16] GRAILLE M, PAGANO M, ROSE T, et al. Zinc induces structural reorganization of gelatin binding domain from human fibronectin and affects collagen binding[J]. *Structure*, 2010, 18(6): 710-718.
- [17] SZPECHT D, AL-SAAD S R, KARBOWSKI L M, et al. Role of Fibronectin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(8): 1729-1736.
- [18] PATEL B N, DUNN R J, JEONG S Y, et al. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(15): 6578-6586.
- [19] LEMBO C, BUONOCORE G, PERRONE S. Oxidative stress in preterm newborns[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(11): 1672.
- [20] HAMID E R A, ALI W H, AZMY A, et al. Oxidative stress and anti-oxidant markers in premature infants with respiratory distress syndrome[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(17): 2858-2863.
- [21] AHMED A E A, ABD-ELMAWGOOD E A, HASSAN M H. Circulating protein carbonyls, antioxidant enzymes and related trace minerals among preterms with respiratory distress syndrome[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(7): BC17-BC21.
- [22] ELFARARGY M S, AL-ASHMAWY G M, ABU-RISHA S, et al. Novel adjuvant therapy with zinc supplementation in neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(12): 2253-2259.
- [23] BAVINENI M, WASSENAAR T M, AGNIHOTRI K, et al. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(14): 1107-1112.
- [24] DOLPHIN P J, BRECKENRIDGE W C, DOLPHIN M A, et al. The lipoproteins of human umbilical cord blood apolipoprotein and lipid levels[J]. *Atherosclerosis*, 1984, 51(1): 109-122.
- [25] PARKINSON J R, HYDE M J, GALE C, et al. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(4): e1240-e1263.
- [26] NAKA T, KANETO H, KATAKAMI N, et al. Association of serum copper levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocr J*, 2013, 60(3): 393-396.
- [27] KLEVAY L M. Coronary heart disease: The zinc/copper hypothesis[J]. *Am J Clin Nutr*, 1975, 28(7): 764-774.
- 收稿日期: 2023-08-28  
(本文责编: 陈怡心)