

认知障碍与外周生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002922

基于 WGCNA 分析和 SVM 建模对轻度认知功能障碍患者血液基因生物标志物的筛选研究

程丽珍, 郭起浩, 李 蔚, 陈奕馨, 苗 雅

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200235)



【摘要】目的:分析轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)患者的外周血表达谱数据,寻找 MCI 的基因生物标志物。**方法:**从 GEO 数据库下载 GSE63063 表达谱数据,采用加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)明确与 MCI 相关的共表达模块,对最显著的模块进行功能富集分析,利用 STRING 数据库构建模块的蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络,识别网络中的 Hub 基因,基于支持向量机(support vector machine, SVM)建立 MCI 的诊断模型,并进行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析,检测其诊断能力。**结果:**通过 WGCNA 分析,发现 9 个与 MCI 相关的共表达模块, brown 模块与 MCI 的相关性最强。通过 MCC 算法筛选出每个模块的前 15 个 Hub 基因,其中 brown 模块的 Hub 基因诊断能力最高,在训练集及验证集中的 ROC 曲线下面积分别为 0.864、0.789。**结论:** brown 模块的 Hub 基因可成为诊断 MCI 的潜在生物学标志物。

【关键词】阿尔茨海默病;轻度认知功能障碍;加权基因共表达网络分析;生物标志物;Hub 基因

【中图分类号】R749.16

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-05

Screening blood genetic biomarkers of patients with mild cognitive impairment based on weighted gene co-expression network analysis and support vector machine modeling

Cheng Lizhen, Guo Qihao, Li Wei, Chen Yixin, Miao Ya

(Department of Geriatrics, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital)

【Abstract】Objective: To analyze the expression profile of peripheral blood of patients with mild cognitive impairment(MCI) and search for genetic biomarkers of MCI. **Methods:** The expression profile data of GSE63063 was downloaded from GEO database. Weighted gene co-expression network analysis(WGCNA) was used to identify the co-expression modules related to MCI. Functional enrichment analysis was performed on the most significant module. Then, the protein-protein interaction(PPI) network of the module was constructed by STRING database, and the Hub genes in the network were identified to establish the diagnosis model of MCI which was established based on the support vector machine(SVM). Finally, the receiver operating characteristic(ROC) analysis was carried

作者介绍:程丽珍, Email: lizheng1112@163.com,

研究方向: 认知功能障碍。

通信作者:苗 雅, 副主任医师, 医学博士, 硕导。上海医学会老年医学专科分会青年委员会副主任委员、中华医学会老年医学分会第十届委员会青年委员、上海市医学会老年医学专科分会第十届委员会神经精神学组委员、《实用老年医学》青年编委会编委、中国老年医学学会认知障碍分会第一届委员会神经心理量表评估学术工作委员会委员、中国女医师协会第一届老年医学专业委员会委员;承担国家自然科学基金、上海市科委自然科学基金及校级课题多项;在国内外相关期刊发表论文 20 余篇, 其中 SCI 收录 10 余篇。Email: nning-my@163.com。

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(编号:19ZR1438800)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211117.0941.030.html>

(2021-11-18)

out to detect its diagnostic ability. **Results:** Through WGCNA analysis, 9 co-expression modules related to MCI were found and brown module had the strongest correlation with MCI. The top 15 Hub genes of each module were screened out by MCC algorithm, among which Hub gene of brown module had the highest diagnosis ability, and the area under the ROC curve in the training set and the verification set was 0.864 and 0.789 respectively. **Conclusion:** Hub gene of brown module can be potential biomarkers for diagnosis of MCI.

【Key words】Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; weighted gene co-expression network analysis; biomarkers; Hub gene

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的、缓慢进展的中枢神经系统变性疾病,其临床主要表现为记忆、语言、执行以及视空间功能的进行性下降,最终进展为痴呆。随着 AD 发病率的逐年攀升,该疾病给社会和家庭带来巨大的经济和精神负担。近年来,针对 AD 的药物Ⅲ期临床试验均纷纷宣告失败^[1-4],至今仍未有有效的治疗手段,因此提早治疗的“时间窗”是目前临床治疗此疾病的重要策略,而早期治疗的基础是有效的早期诊断。目前普遍认为 AD 具有较长的临床前或无症状期^[5],轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于正常认知和临床痴呆之间的一种中间状态,具有高风险进展为 AD 的可能,被认为是 AD 的前驱期^[6]。寻找有效的 MCI 生物标志物对 MCI 的早期发现和诊断、延缓 MCI 向 AD 的转化以及降低 AD 发生率都具有非常重要的意义。

随着高通量测序技术的发展,通过生物信息学分析寻找疾病生物标志物发展迅速,其中不同临床表型之间的基因差异表达分析是寻找新的疾病生物标志物的主要方法,但是由于疾病复杂的病理生理机制,通过差异表达分析发现的单个基因并不能准确代表其特征,诊断效能较差,具有明显的局限性。与侧重于单个基因的差异表达分析不同,加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 通过寻找协同表达的基因模块,研究基因协同表达网络与临床表型之间的关系^[7],为发现疾病新的候选生物标志物提供了可能。它已被成功地应用于癌症、肥厚性心肌病及哮喘等多种疾病的研究,在识别候选生物标志物方面被证明十分有效^[8-11]。

本研究应用 WGCNA 方法,识别与 MCI 相关的共表达模块,并对关键模块进行功能富集分析。然后,通过 STRING 数据库构建模块的蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络,利用 cytoHubba 识别网络中的 Hub 基因。最后,基于支持向量机 (support vector machine, SVM) 分别建立相关 Hub 基因的 MCI 诊断模型,并进行受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析,检测其诊断能力,为寻找 MCI 的基因生物标志物提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据收集及数据预处理

从美国国立生物技术信息中心的 GEO 数据库 ([https://](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds)

www.ncbi.nlm.nih.gov/gds) 下载 GSE63063 数据集,该数据集基于 GPL6947 和 GPL10558 平台。从该数据集中纳入 430 份样品,其中 238 份为健康者,192 份为 MCI 患者。对下载的数据进行如下预处理:提取样本信息、构建基因表达矩阵、将探针名转化为基因名、利用 SVA 包的 combat 算法去除批次效应。

1.2 加权基因共表达网络的构建

通过 R 语言中的 limma 包分析 MCI 患者和健康者之间的差异表达基因。将所有基因按照差异表达的显著程度进行排序,选取前 5 000 个差异表达基因作为进一步分析的备选基因。通过 R 语言中的 WGCNA 包构建共表达网络^[7]。利用 hclust 函数进行聚类分析,剔除数据集中的离群样本,利用 pickSoftThreshold 函数确定合适的软阈值 (β),得到拟合指数 $R^2 > 0.85$ 的近似无尺度网络分布。利用 blockwiseModules 函数进行一步法网络构建和模块检测,生成最小模块大小为 30,合并切割高度为 0.25 的共表达基因模块与拓扑重叠矩阵 (topological overlap matrix, TOM)。对每个模块进行主成分分析,以第一主成分计算基因模块的特征值 (module eigengenes, MEs)。计算 MEs 与疾病情况的相关系数,识别与 MCI 显著相关的基因模块。

1.3 关键模块功能富集分析

选取与 MCI 最相关的共表达模块,使用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov>) 对模块内基因进行基因本体论 (gene ontology, GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析。其中 GO 分析包括生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 3 个方面。

1.4 PPI 网络建立及 Hub 基因筛选

为了探索 WGCNA 模块内基因的蛋白质互作关系,本研究利用 STRING 数据库 (www.string-db.org) 构建 WGCNA 模块的 PPI 网络;为了进一步挖掘模块中的关键基因节点,将 PPI 网络导入 Cytoscape3.6.1 软件可视化,通过 cytoHubba 插件的 MCC (maximal clique centrality) 算法筛选 Hub 基因。

1.5 SVM 诊断模型构建

将 GSE63063 数据集按比例随机划分为训练数据集 (占 90%) 及验证数据集 (占 10%)。使用 R 软件 e1071 包进行 SVM 分类器的构建。分别将选中模块的 Hub 基因作为自变量,首先找到对应的支持向量,然后找到一个最优分类超平面,该超平面既满足分类要求,又能确保分类精度,还能满足超平面两侧的空白区域最大化。

1.6 ROC 分析

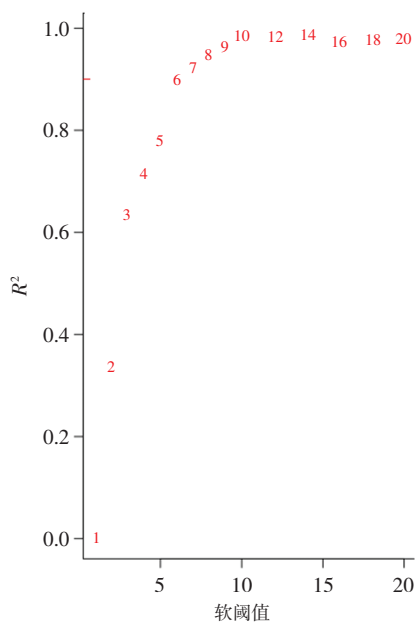
使用 R 软件 pROC 包对选中模块的 SVM 诊断模型的预测准确度进行 ROC 分析,并计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。

2 结果

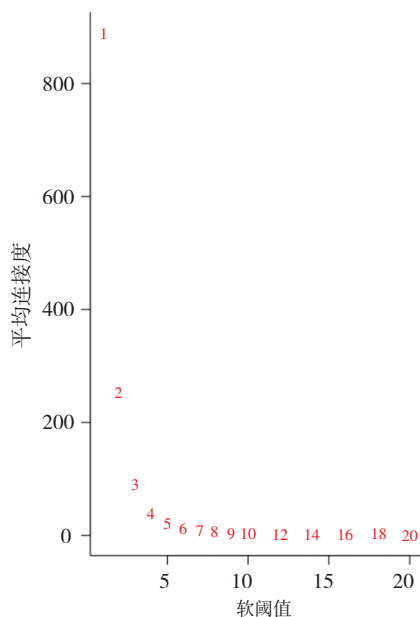
2.1 WGCNA 分析结果

选取前 5 000 个差异表达基因进行 WGCNA 分析。通过

WGCNA包的算法,根据无尺度网络分布拟合,设置相关系数 R^2 为 0.85,选取 6 作为最佳软阈值,同时保证了较高的连通性(图 1)。计算基因间的相关性矩阵和 TOM,使用 TOM 构建基因间分层聚类树,树状图的分支对应于 10 个不同的基因模块,树状图上的每一片叶子都对应一个基因,相似的基因被聚类到相同颜色的模块中(图 2)。使用动态剪切树法识别基因模块,并将相似度较高的模块合并,最终得到 10 个模块,并绘制了模块与疾病情况的相关性热图(图 3)。其中,9 个模块与 MCI 显著相关($P < 0.01$),分别为 green($P = 0.004$)、yellow($P = 5e^{-9}$)、magenta($P = 3e^{-4}$)、turquoise($P = 2e^{-4}$)、pink($P = 3e^{-4}$)、black($P = 6e^{-5}$)、blue($P = 9e^{-7}$)、brown($P = 7e^{-15}$)、grey($P = 2e^{-7}$),其中 brown 模块与 MCI 临床表型相关性最强。



A. 软阈值对应的自由拟合指数



B. 软阈值对应的连通性

图 1 WGCNA 软阈值的确定

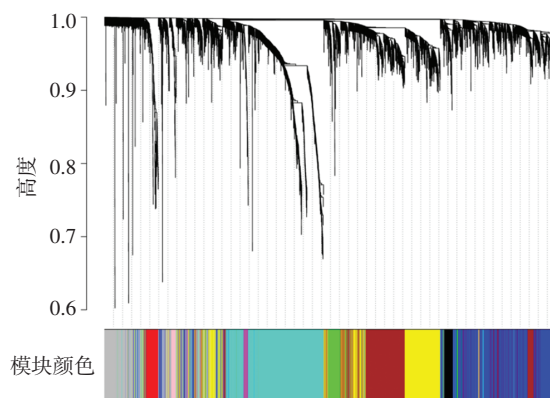


图 2 WGCNA 基因共表达网络分层聚类树

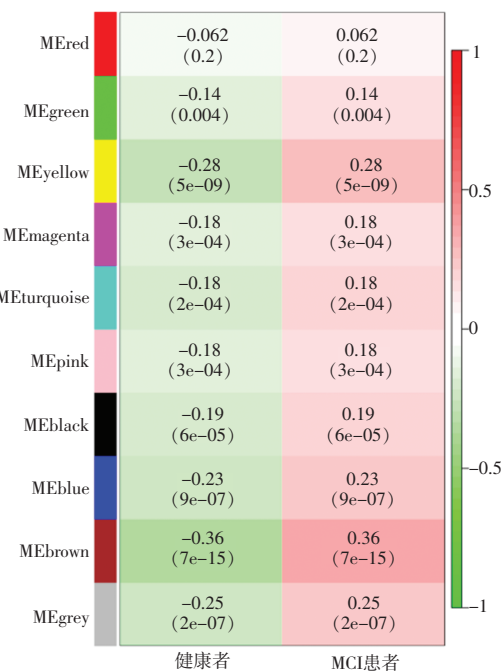


图 3 WGCNA 模块与疾病状态的相关热图

2.2 GO 分析及 KEGG 分析结果

进一步使用 DAVID 数据库对 brown 模块内的基因进行 GO 分析和 KEGG 分析。以 P 值作为评判标准,对 GO 分析及 KEGG 分析的结果按 P 值大小从低到高排序,各选取前 10 个最显著的结果并用 R 软件绘图(图 4、图 5)。GO 分析结果显示,BP 主要集中在细胞内蛋白质的运输、内质网到高尔基囊泡介导的转运、NF- κ B 等;CC 主要集中在细胞膜、核质、细胞核等;MF 主要集中在蛋白质结合、蛋白质复合物结合、GTP 酶激活活性等。涉及的 KEGG 通路主要为溶酶体通路、NF- κ B 信号通路、EB 病毒感染通路等。

2.3 PPI 分析及 Hub 基因筛选结果

应用 STRING 数据库分别对有相关意义的 9 个 WGCNA 模块的模块内基因进行 PPI 分析,共得到 9 个 PPI 网络;应用 Cytoscape 将 PPI 网络可视化,cytoHubba 插件根据 MCC 算法筛选出每个模块前 15 个 Hub 基因(图 6)。

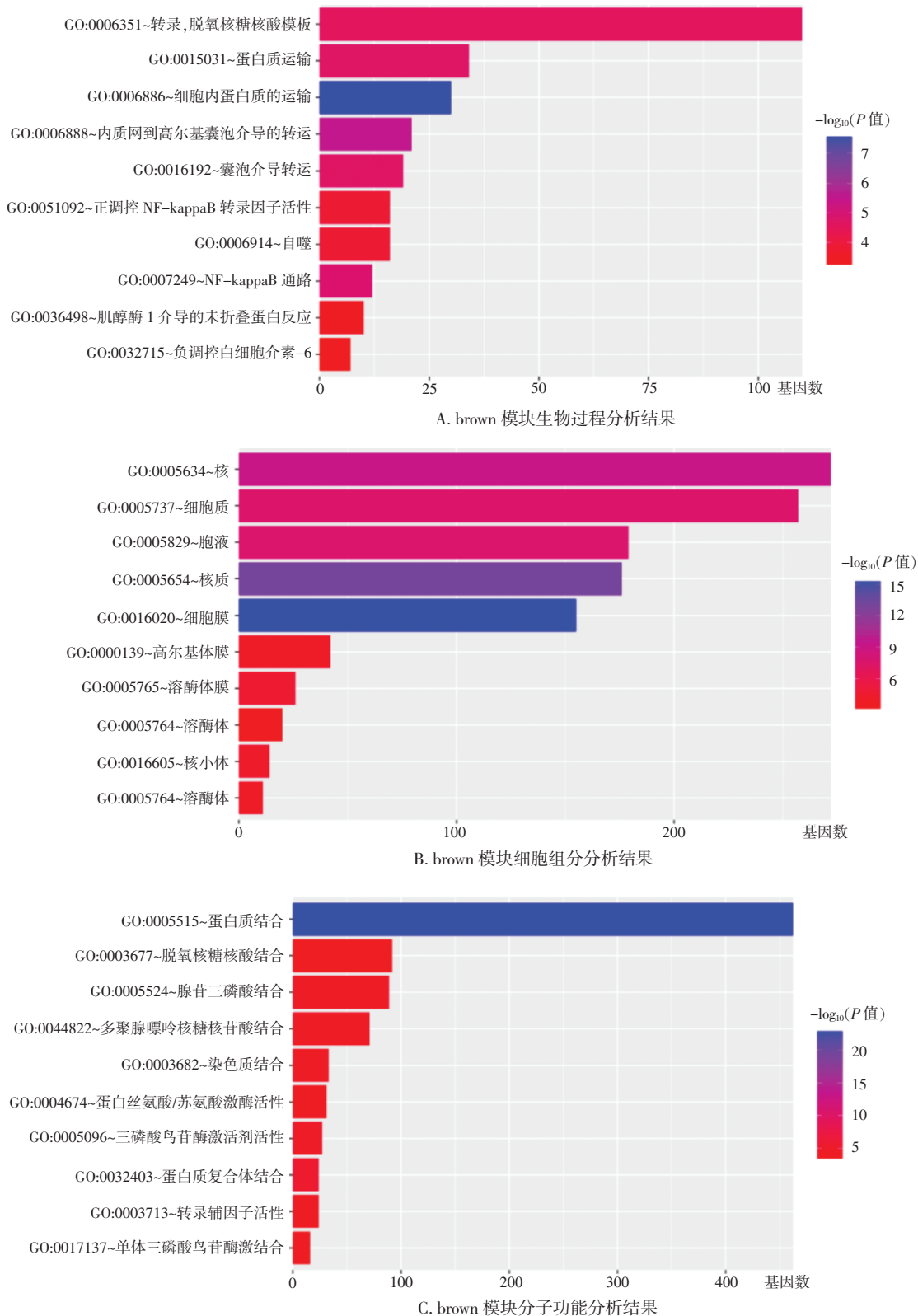


图 4 brown 模块 GO 分析结果

2.4 SVM 诊断模型结果

以每个模块的 Hub 基因作为模型参数, 分别建立 9 个 SVM 诊断模型。通过 AUC 分别评价每个模型在训练集及验证集中的分类准确率(表 1)。除了 black 模块外, 所有模块在

训练集中的 AUC 都达到 0.7 以上; yellow、turquoise、blue、brown 4 个模块在验证集中的 AUC 也达到 0.7 以上; 其中 brown 模块分类准确率最高, 在训练集及验证集中的 AUC 分别为 0.864、0.789(图 7)。

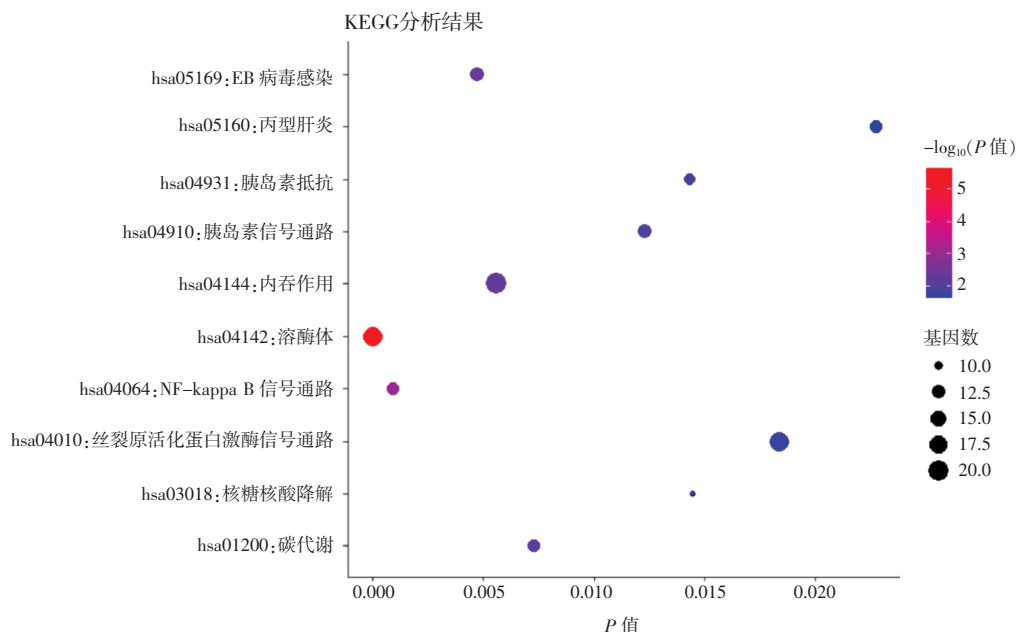


图 5 brown 模块 KEGG 通路分析结果

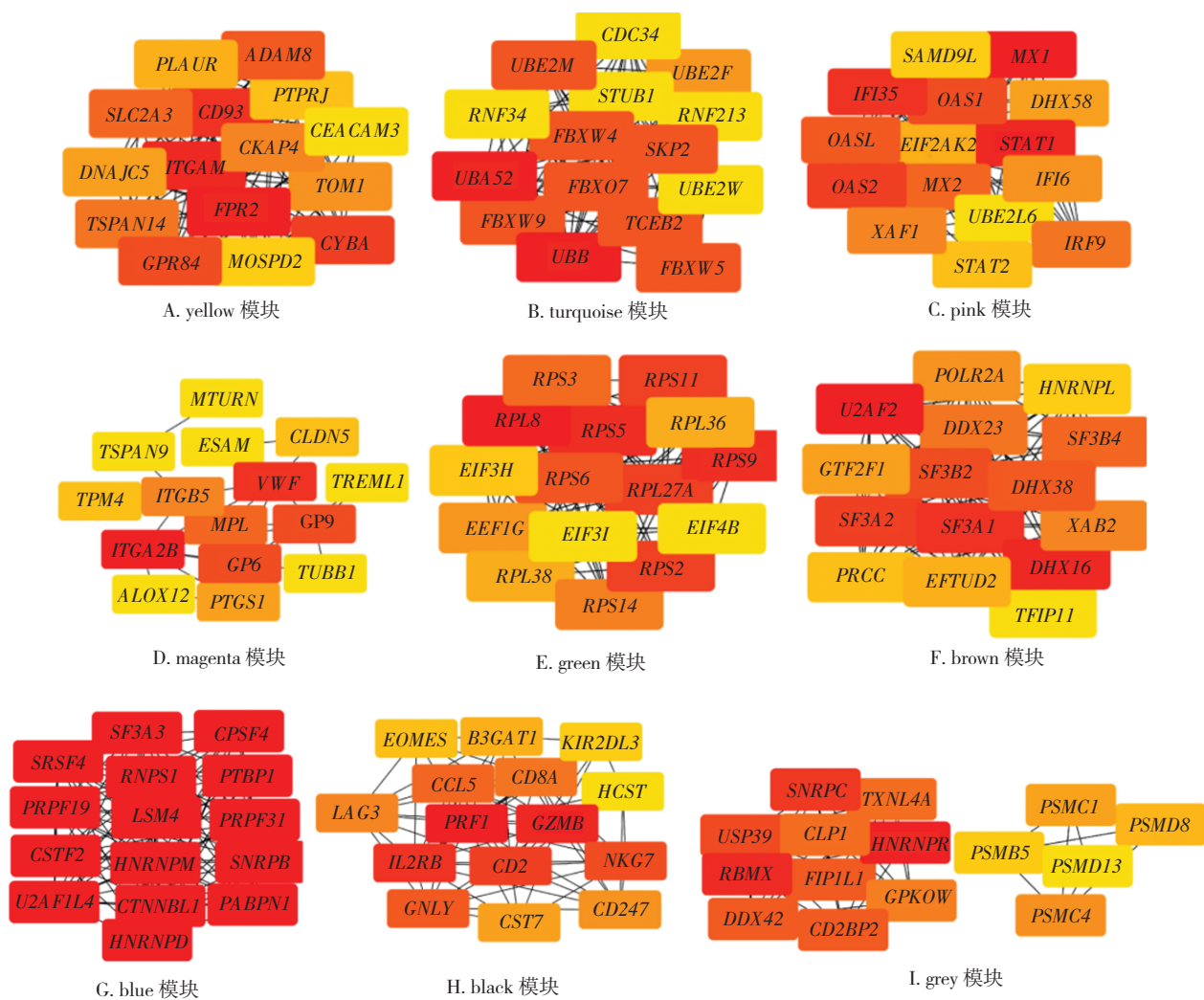


图 6 各模块的 Hub 基因

表 1 各模块 Hub 基因联合诊断的 AUC

模块	训练集 AUC (95%CI)	验证集 AUC (95%CI)
green	0.700 (0.655~0.746)	0.699 (0.560~0.838)
yellow	0.766 (0.726~0.806)	0.726 (0.610~0.843)
magenta	0.703 (0.660~0.747)	0.634 (0.513~0.756)
turquoise	0.737 (0.693~0.781)	0.701 (0.570~0.833)
pink	0.704 (0.660~0.747)	0.650 (0.505~0.796)
black	0.670 (0.626~0.714)	0.648 (0.507~0.790)
blue	0.764 (0.722~0.805)	0.701 (0.570~0.833)
brown	0.864 (0.829~0.898)	0.789 (0.666~0.912)
grey	0.744 (0.703~0.785)	0.654 (0.512~0.795)

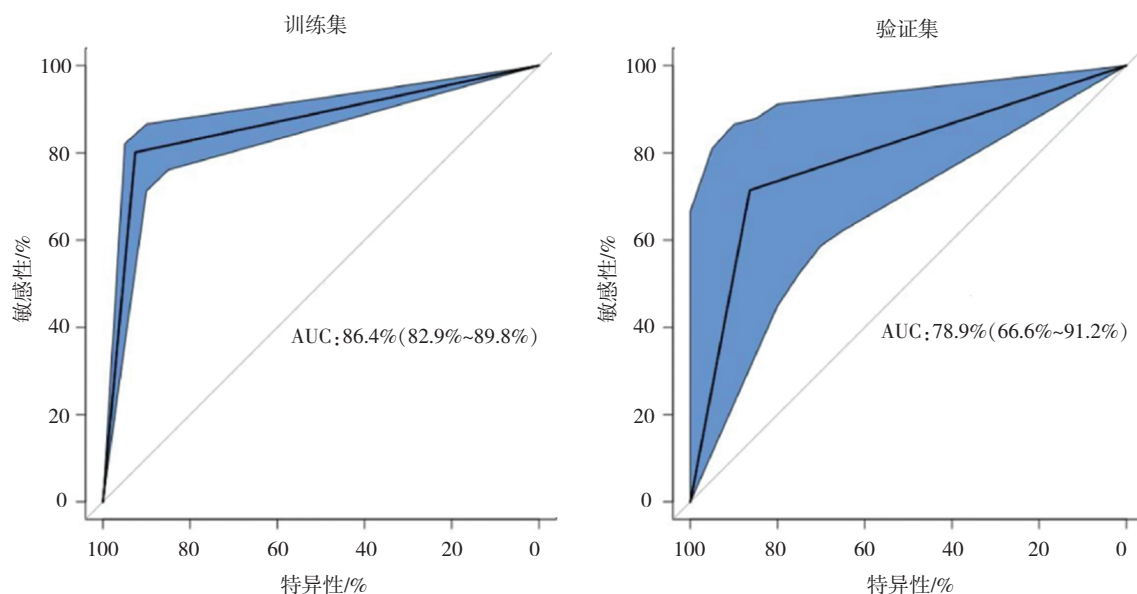


图 7 brown 模块 SVM 诊断模型在训练集及验证集中的 ROC 曲线分析

3 讨论

MCI 是 AD 的前驱期^[6], 其早期诊断对延缓 MCI 向 AD 的进展, 降低 AD 发生率具有重要的意义。目前主要通过神经影像学检查、脑脊液及血液样本检查来指导 AD 的早期识别和临床干预, 并区分出具有向 AD 转化高风险的 MCI 患者^[12-14]。然而, 神经影像学检查费用昂贵, 脑脊液的获取则为有创操作, 都无法大规模应用于临床。血液样本由于获取相对简便, 且为无创或微创操作, 有潜力成为 AD 早期筛查和诊断的检查手段, 但是在外周血中寻找稳定、可靠的生物标志物的研究进展不尽如人意。随着高通

量测序技术的发展, WGCNA 分析成为寻找血液生物标志物的一种新工具。WGCNA 通过表达量聚类分析和表型关联分析, 极大地利用基因组的信息, 很好地克服了传统分析方法对分组和组间多重比较等的限制, 将各生物学信息进行有效整合, 更广泛通用, 在 AD 的早期诊断中, 对寻找生物标志物及潜在的生物学靶点有特殊价值。Zou DH 等^[15]对 AD 的外周血表达谱数据进行了 WGCNA 分析, 并确认了模块中的 Hub 基因, 基于该 Hub 基因的 LASSO 模型能够准确预测 AD (AUC=0.948), 但该研究的不足是未纳入 MCI 人群, 对 AD 的早期诊断没有指导意义。

为寻找对 MCI 具有诊断价值的生物标志物, 本

研究主要聚焦于 MCI 和健康人群的基因差异表达分析,以 GEO 数据库的 GSE63063 数据集为基础^[6],该数据集为全血 mRNA 表达谱数据,其中包含 192 份 MCI 患者,238 份年龄及性别相匹配的健康者。所有 MCI 患者从当地认知诊所招募,存在认知功能改变,但日常生活能力正常,符合 Petersen 的遗忘性 MCI 诊断标准,且临床痴呆症评定量表(clinical dementia rating,CDR)评分为 0.5,记忆力评分为 0.5 或 1^[17]。本研究首先通过 WGCNA 分析获得了 9 个与 MCI 表型相关的模块,其中 brown 模块与 MCI 相关性最大。对 brown 模块内基因进行进一步的 GO 分析和 KEGG 分析。GO 的富集结果显示 brown 模块内基因的 BP 主要集中在细胞内蛋白质的运输、内质网到高尔基囊泡介导的转运、NF- κ B 等,KEGG 通路富集分析显示 brown 模块内基因主要为溶酶体通路、NF- κ B 信号通路、EB 病毒感染通路等。有趣的是,无论是 BP 还是 KEGG 通路分析结果,都提示 NF- κ B 与 MCI 临床表型关系密切,可能在 MCI 的病理进展中发挥重要作用。NF- κ B 是介导许多免疫和炎症反应的中心物质,同时也是细胞凋亡信号通路中一个重要的转录调节因子,主要通过调节一系列参与免疫、炎症反应及凋亡的基因转录来发挥作用。近年来,越来越多的研究报道了 NF- κ B 信号通路在 AD 的发病机制中发挥了重要作用^[18-19]。NF- κ B 信号通路的损害会触发不良的表型变化,如神经炎症、小胶质细胞的激活、氧化应激和细胞凋亡等,这些变化会进一步导致大脑稳态异常,本质上推动正常的神经元走向进行性退化过程,导致 AD 的发生发展^[20]。本研究的功能富集结果提示 NF- κ B 信号通路也参与了 MCI 的病理机制,结合先前的研究,猜测该通路可能在 MCI 向 AD 的转化中也发挥着重要作用。为了进一步探索 WGCNA 模块内基因的互作关系,应用 STRING 数据库分别对与 MCI 相关的 9 个模块进行 PPI 分析,得到 9 个 PPI 网络;通过筛选每个网络中最显著的 15 个 Hub 基因作为可能潜在的 MCI 基因生物标志物。

为了验证这些 Hub 基因的诊断效率,将与 MCI 相关的 9 个模块的 Hub 基因作为自变量,构建了 9 个 SVM 诊断模型。SVM 是一类按监督学习方式对

数据进行二元分类的广义线性分类器,其在高维分类问题上表现优异,并且在解决分类器复杂性与泛化性之间的矛盾方面,比传统的模式方法具有更大的优势^[21-23]。本研究采用 SVM 构建模型,通过 ROC 分析,发现 brown 模块的分类准确率最高,在训练集及验证集中的 AUC 分别为 0.864、0.789。brown 模块的 Hub 基因分别是 *U2AF2*、*DHX16*、*SF3A1*、*SF3A2*、*SF3B2*、*DHX38*、*SF3B4*、*DDX23*、*XAB2*、*POLR2A*、*GTF2F1*、*EFTUD2*、*PRCC*、*HNRNPL*、*TFIP11*,这些基因可作为潜在的基因生物标志物用于对 MCI 的诊断和机制研究。Tang RH 等^[24]的研究通过 WGCNA 方法也确定了 MCI 的基因生物标志物,他们确定的最优诊断模型在训练集及验证集中的 AUC 分别为 0.841、0.775,本研究 brown 模块的诊断模型准确度优于该研究。其主要的原因可能是首先本研究所选基因的模块与性状相关度高;其次本研究采用 SVM 算法,该算法在高维分类问题上表现更具有优势。

综上所述,本研究运用 WGCNA 分析,确定了与 MCI 相关的共表达模块,并通过模块的 Hub 基因构建 SVM 诊断模型,明确了可作为 MCI 诊断研究的潜在基因生物标志物。但上述基因的外周血表达水平尚需进一步验证,将其作为生物标志物用于诊断 MCI 的诊断效力仍需大样本临床研究加以证实。其次,由于本研究仅针对 MCI 人群进行了横断面研究,本研究所筛选基因和所建模型在 AD 中的诊断效率,以及 MCI 向 AD 转化的预测效率是需要进一步研究的内容。

参 考 文 献

- [1] Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease; a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10062): 2873-2884.
- [2] Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 322-333.
- [3] Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 311-321.

- [4] Egan MF, Kost J, Voss T, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1408–1420.
- [5] Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, et al. An operational approach to National Institute on Aging–Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(6): 765–775.
- [6] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280–292.
- [7] Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 559.
- [8] Cao WN, Jiang YK, Ji X, et al. Identification of novel prognostic genes of triple-negative breast cancer using Meta-analysis and weighted gene co-expressed network analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 205.
- [9] Liao XW, Huang KT, Huang R, et al. Genome-scale analysis to identify prognostic markers in patients with early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4493–4506.
- [10] Chen R, Ge TT, Jiang WY, et al. Identification of biomarkers correlated with hypertrophic cardiomyopathy with co-expression analysis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 21999–22008.
- [11] Zhang ZY, Wang JJ, Chen O. Identification of biomarkers and pathogenesis in severe asthma by coexpression network analysis[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 51.
- [12] Jack CR Jr, Jr B, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease HHS public access author manuscript[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535–562.
- [13] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(7): 673–684.
- [14] Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia[J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1286–1294.
- [15] Zou DH, Li RJ, Huang XH, et al. Identification of molecular correlations of RBM8A with autophagy in Alzheimer's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 11673–11685.
- [16] Sood S, Gallagher IJ, Lunnon K, et al. A novel multi-tissue RNA diagnostic of healthy ageing relates to cognitive health status[J]. *Genome Biol*, 2015, 16: 185.
- [17] Lunnon K, Ibrahim Z, Proitsi P, et al. Mitochondrial dysfunction and immune activation are detectable in early Alzheimer's disease blood[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3): 685–710.
- [18] Lian H, Yang L, Cole A, et al. NF- κ B activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 101–115.
- [19] Thawkar BS, Kaur G. Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326: 62–74.
- [20] Jha NK, Jha SK, Kar R, et al. Nuclear factor- κ B as a therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2019, 150(2): 113–137.
- [21] Xing WQ, Sun HB, Yan C, et al. A prediction model based on DNA methylation biomarkers and radiological characteristics for identifying malignant from benign pulmonary nodules[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 263.
- [22] Liu XC, Yang Q, Zhang CY, et al. Multiregional-based magnetic resonance imaging radiomics combined with clinical data improves efficacy in predicting lymph node metastasis of rectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 585767.
- [23] Jiao ZQ, Ji YX, Zhang JH, et al. Constructing dynamic functional networks via weighted regularization and tensor low-rank approximation for early mild cognitive impairment classification[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 610569.
- [24] Tang RH, Liu HY. Identification of temporal characteristic networks of peripheral blood changes in Alzheimer's disease based on weighted gene co-expression network analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 83.

(责任编辑:冉明会)