

本文引文格式:余政礼,杨佳维,吴永明,等.综合转录组分析鉴定弱精子症与1型糖尿病的共同枢纽基因及通路研究[J].右江民族医学院学报,2026,48(1):87-94.

【论著与临床报道】

综合转录组分析鉴定弱精子症与1型糖尿病的共同枢纽基因及通路研究

余政礼¹,杨佳维²,吴永明¹,杨峥²

(1. 广西医科大学第一附属医院人类精子库,广西南宁 530021;
2. 广西医科大学第一附属医院检验科,广西南宁 530021)

摘要:目的 通过生物信息学研究探索弱精子症(asthenozoospermia, AZS)与1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的共病基因,寻找AZS和T1DM的诊断和预后相关分子标志物。方法 从基因表达综合数据库(GEO)数据库获取AZS数据集GSE160749和T1DM数据集GSE154609,利用R语言limma包筛选差异表达基因(DEGs),通过基因集富集分析(GSEA)和基因本体(GO)富集分析解析差异表达基因的通路特征,采用GeneMANIA网络分析构建差异表达基因相互作用网络,应用最小绝对收缩算法(LASSO)筛选关键基因,并通过受试者工作特征(ROC)曲线评估其诊断效能,应用CIBERSORT算法分析共病关键基因与免疫细胞浸润的关联。结果 在AZS数据集中共筛选出661个DEGs,其中包括上调154个和下调507个。在T1DM数据集中共筛选出233个DEGs,包括上调153个和下调80个。GSEA显示在GSE160749数据集中,基因主要富集在嗅觉信号、嗅觉转导、感觉感知、翻译后蛋白质修饰、细胞对刺激反应等信号通路,在GSE154609数据集中,基因主要富集在C4和C2激活因子的产生等信号通路。GO分析结果显示DEGs在补体经典激活途径等生物学过程中显著富集。基于GeneMANIA构建的蛋白互作网络,鉴定出C3、CFB等24个核心互作基因。LASSO回归确认SCGB1C1和IGHG3为候选枢纽基因。SCGB1C1和IGHG3在AZS中的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.933和0.833,在T1DM中为0.715和0.701。免疫浸润分析表明,SCGB1C1和IGHG3可能与免疫T细胞、免疫微环境的改变相关。结论 SCGB1C1和IGHG3可能通过调控免疫代谢失衡参与AZS与T1DM的共病机制,在AZS中初步展现出诊断潜力,在T1DM中的诊断价值尚需进一步验证。

关键词:弱精子症;糖尿病,1型;枢纽基因;生物信息学

中图分类号:R698.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)01-0087-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.01.014

Comprehensive transcriptome analysis identifying common hub genes and pathways in asthenozoospermia and type 1 diabetes mellitus

YU Zhengli¹, YANG Jiawei², WU Yongming¹, YANG Zheng²

(1. Human Sperm Bank, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the comorbidity genes between asthenozoospermia (AZS) and type 1 diabetes mellitus (T1DM) through bioinformatics studies, and to identify molecular markers relevant for the diagnosis and prognosis of both AZS and T1DM. **Methods** The AZS dataset GSE160749 and the T1DM dataset GSE154609 were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. The R package limma was used to identify differentially expressed genes (DEGs). gene set enrichment analysis (GSEA) and gene onto-

基金项目:广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA050115)

第一作者:余政礼,主管技师,研究方向:生殖与性健康,E-mail:2383814613@qq.com

通讯作者:杨峥,博士,副主任技师,研究方向:鼻咽癌,E-mail:jackyyoung@foxmail.com

gy (GO) enrichment analysis were employed to elucidate the pathway characteristics of the DEGs. A differentially expressed gene interaction network was constructed using GeneMANIA. The Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) algorithm was applied to screen for key genes, and their diagnostic efficacy was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. The CIBERSORT algorithm was used to analyze the association between the key comorbidity-related genes and immune cell infiltration. **Results** A total of 661 DEGs (154 up-regulated and 507 down-regulated) were identified in the AZS dataset, while 233 DEGs (153 up-regulated and 80 down-regulated) in the T1DM dataset. GSEA revealed that in the GSE160749 dataset, genes were primarily enriched in pathways such as the olfactory signaling pathway, olfactory transduction, sensory perception, post-translational protein modification, and cellular response to stimuli, in the GSE154609 dataset, genes were mainly enriched in signaling pathways including the production of C4 and C2 activators. GO analysis indicated that the DEGs were significantly enriched in biological processes such as the classical complement activation pathway. A protein-protein interaction network constructed via GeneMANIA identified 24 core interacting genes, including C3 and CFB. LASSO regression confirmed SCGB1C1 and IGHG3 as candidate hub genes. The area under the curve (AUC) of the ROC curves for SCGB1C1 and IGHG3 in AZS were 0.933 and 0.833, respectively, and 0.715 and 0.701 in T1DM. Immune infiltration analysis suggested that SCGB1C1 and IGHG3 might be associated with alterations in T cells and the immune microenvironment.

Conclusion SCGB1C1 and IGHG3 may participate in the comorbidity mechanism of AZS and T1DM by regulating immune-metabolic imbalance. They demonstrate initial diagnostic potential in AZS, while their diagnostic value in T1DM still requires further validation.

Key words: asthenozoospermia; diabetes mellitus, type 1; hub genes; bioinformatics

在世界范围内,约 15%的育龄夫妇面临生育障碍,其中男性因素占比 30%~50%,而弱精子症(asthenozoospermia, AZS)作为男性不育的核心病因之一,发病率高达 18.7%~36%^[1-2]。根据世界卫生组织《人类精液检查与处理实验室手册(第五版)》,AZS 被定义为至少 2 次以上的精液检查中前向运动精子比例低于 32%^[3],研究表明,1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)男性患者生存期延长^[4],但其精子前向运动比例较健康人群下降^[5],且精子 DNA 碎片指数(DFI)升高^[6],提示糖代谢紊乱与氧化应激可能通过分子机制损害生殖功能,而自身免疫反应可能通过补体激活途径损害精子功能。T1DM 患者中胰岛素抵抗、慢性炎症及线粒体功能障碍等病理特征与 AZS 的分子机制重叠,表明二者可能存在潜在的共病交互网络。

尽管临床证据表明 AZS 与 T1DM 存在关联,但当前的研究多局限于单一病理机制探索,系统性解析两类疾病的共同枢纽基因及核心调控通路的研究尚未明确,跨系统疾病的生物标志物和分子交互机制亟待阐明。近年来,随着转录组学与生物信息学工具的深度整合,为揭示复杂疾病分子机制提供了新视角,基因表达综合数据库(GEO)的标准化数据储存架构,为跨疾病分子特征提供了基准平台^[7]。基于此,本研究通过整合 AZS 与 T1DM 的转录组数据,通过差异表达基因筛选、功能富集分析、蛋白互作网络、受试者工作特征(ROC)曲线验证及免疫浸润分析,系统挖掘二者

的共同枢纽基因及通路调控机制。研究结果为阐明跨系统疾病的分子层面提供理论支撑,有望推动跨系统疾病精准诊疗体系的建立。

1 材料与方法

1.1 数据采集与预处理 从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih>)获得数据源及下载临床数据。数据筛选遵循以下标准:疾病名称为“弱精子症”与“1 型糖尿病”;样本物种限定为人(Homo sapiens);数据集的样本量满足统计学要求,每组样本数 ≥ 5 例。最终纳入 2 个独立数据集,其中 GSE160749 中包括 5 个弱精子症、7 个弱畸精子症、6 个可育对照、6 个不育但精液参数正常患者的基因表达数据,样本类型为精液样本;GSE154609 中包括了 12 个对照样本和 12 个 T1DM 的基因表达数据,样本类型为 CD14⁺ 单核细胞。原始表达数据通过 RMA 算法进行背景校正和分位数标准化,确保批次效应最小化。

1.2 差异表达基因筛选 采用 R 语言 limma 包(版本 3.56.2)分别对 AZS 及 T1DM 数据集进行差异表达分析,其中, AZS 数据集只选取 GSE160749 数据集的 5 例弱精子症患者和 6 例可育对照样本的转录组数据进行分析。考虑到 AZS 的数据集 GSE160749 中样本量较小,为平衡统计效力和假阳性控制,参考小样本转录组分析研究^[8],设置过滤标准时将差异倍数阈值定为 $|\log_2FC| \geq 0.5$,错误发现率(False Discovery Rate, FDR) < 0.05 。通过后续功能富集分析及机器学习方法,进一步排除非特异性基因干扰,确保差异表

达基因的生物学相关性,并使用“ggplot2”包绘制差异表达基因的火山图。

1.3 GSEA 分析 基于 R 软件使用“GSEA”包对 AZS 与 T1DM 疾病组和正常组的差异表达基因进行 GSEA 富集分析。为了探索两组之间参与的生物学通路,通过“GSVA”R 包中的基因集变异分析(GSVA)计算每个群集样品的基因集评分,并且 $P < 0.05$ 。鉴于样本量较小,GSEA 采用默认 $FDR < 0.25$ 阈值以平衡统计效力,该 FDR 阈值的选择遵循了 GSEA 软件的推荐标准以及 MSigDB 数据库的常见做法,旨在探索性分析中识别潜在相关的生物学通路,同时允许一定的假阳性以减少假阴性风险。

1.4 GO 富集分析 为了进一步确定高表达和低表达基因的生物学通路,分别对 GSE154609 和 GSE160749 数据集的高表达基因和低表达基因取交集。在获得高、低表达基因的共享 DEGs 之后,使用“clusterProfiler”软件包进行 GO 富集分析,分析结果通过 Benjamini-Hochberg 校正 ($FDR < 0.05$) 筛选显著通路。校正后的 P 值为 $p.adjust$, 并且 $p.adjust < 0.05$ 被认为是显著的富集。

1.5 GeneMANIA 数据库 将 AZS 与 T1DM 的共享 DEGs 列表导入 GeneMANIA (<http://genemania.org/>),通过整合多个来源的数据,包括物理相互作用、基因共同表达、共定位、预定位、预处理、基因富集分析、遗传相互作用、遗传蛋白质疾病相关通路和生物学通路,旨在构建并可视化基因相互作用网络。

1.6 机器学习 LASSO 回归筛选疾病相关基因 为了确定共同发病的关键基因,基于 R 语言的“glmnet”包采用 LASSO 回归分别对两疾病的数据集 GSE154609 和 GSE160749 进行筛选。LASSO 回归采用十折交叉验证,并以 $\lambda.1se$ 值作为最终筛选关键基因的标准。

1.7 ROC 曲线验证 通过对候选基因 SCGB1C1 和 IGHG3 的跨疾病诊断效能进行 ROC 曲线分析,通过绘制 ROC 曲线来评价基因的诊断效能。以 $AUC \geq 0.7$ 作为诊断有效性的阈值。

1.8 免疫浸润分析 为确定正常组和疾病的免疫功能差异,应用 CIBERSORT 算法,量化样品中肿瘤免疫浸润细胞(TIICS)的相对丰度。通过 Wilcoxon.test 检验两组之间免疫评分差异。为直观展示免疫细胞丰度的组间差异,通过“ggplot2”包绘制各样本的免疫细胞丰度柱状图和箱式图。

1.9 统计学分析 采用 GraphPad Prism9 软件进行非参数检验中的秩和检验,主要用于不满足正态分布假设的数据。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 差异表达基因的筛选 基于 GEO 公共数据库下载的 GSE160749 (AZS) 与 GSE154609 (T1DM) 数据集,利用“limma”软件包筛选疾病组和对照组之间的 DEGs。DEGs 的筛选条件为 $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| \geq 0.5$ 。结果发现 GSE160749 共有 661 个差异表达基因,其中 154 个上调基因,507 个下调基因(见图 1A)。GSE154609 共有 233 个差异表达基因,其中 153 个上调基因和 80 个下调基因(见图 1B)。尽管 AZS 数据集样本量较小可能引入部分低丰度差异表达基因,但后续功能富集分析表明,差异表达基因显著富集于精子鞭毛组装($GO:0035686, FDR = 1.2 \times 10^{-5}$)和补体激活($GO:0006958, FDR = 3.4 \times 10^{-4}$)等关键通路(见图 1C),提示筛选结果具有生物学意义。T1DM 数据集的差异表达基因则主要富集于胰岛 β 细胞凋亡及免疫调控相关通路(见图 1D),进一步验证了筛选阈值的合理性。

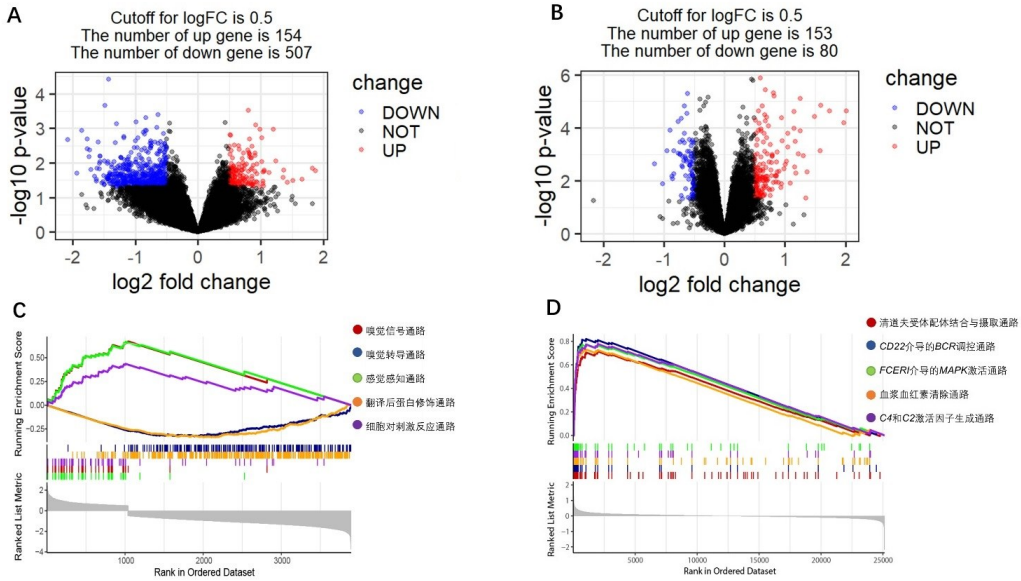
2.2 GSEA 富集分析 对两个数据集分别做 GSEA 富集分析,并且 $p.adjust < 0.05$ 被认为是一个显著的富集结果。根据显著性排名,选取 GSEA 前 5 条描述进行视觉展示。在 GSE160749 数据集中,差异表达基因主要富集在嗅觉信号、嗅觉转导、感觉感知、翻译后蛋白质修饰、细胞对刺激的反应等信号通路(见图 1C)。而在 GSE154609 数据集中,差异表达基因主要富集在清道夫受体对配体的结合和吸收、CD22 介导的 Bcr 调节、FCER1 介导的 MAPK 激活、血浆中的血红素清除、C4 和 C2 激活因子的产生等信号通路(见图 1D)。上述通路可能通过调控免疫炎症反应、代谢稳态及细胞信号转导等机制,参与 AZS 与 T1DM 的病理进程。

2.3 GO 富集分析与 KEGG 富集分析 为鉴定 AZS 和 T1DM 的共同分子机制,对 GSE154609 和 GSE160749 数据集的全部差异表达基因进行交集分析。结果显示,两组间存在显著表达的重叠基因,其中低表达交集基因 3 个,分别为 C3、PTPN13 和 XR-RA1(见图 2A),高表达交集基因共有 12 个,分别为 HIST1H2BH、LOC730184、LOC100240734、LOC100506035、RN5S51、IGKV1D-27、TRAV19、SDPR、TRAJ59、SCGB1C1、RNU1-13P 和 IGHG3(见图 2B)。进一步对上述基因进行 GO 富集分析,结果显示,这些基因在生物学过程(Biological Process, BP)中,基因主要参与补体经典激活途径、由循环免疫球蛋白介导的体液免疫反应及免疫球蛋白介导的免疫反应等免疫相关通路;在细胞成分(Cellular Component, CC)中,基因主要参与免疫球蛋白复合物和 IgG 免疫球蛋白复合物的构成;在分子功能(Molecular Function, MF)中,基因主要参与抗原结合、磷脂酰肌醇 3-

激酶调节亚基结合及免疫球蛋白受体结合等分子功能的作用(见图 2C)。上述结果表明,免疫功能紊乱是两类疾病的共同分子特征。

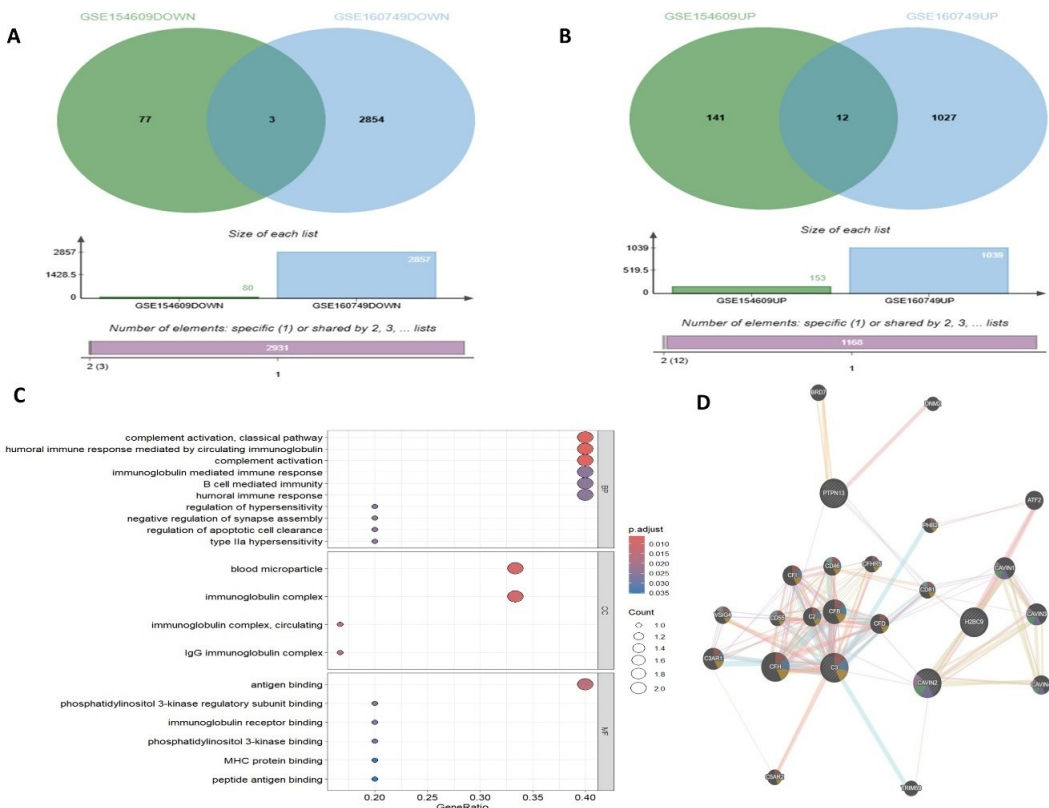
2.4 GeneMANIA 分析结果 基于 GeneMANIA 数

据库建立差异表达基因的蛋白质相互作用网络,并鉴定出 24 个与特征基因相互作用的基因。结果显示 C3、CFB、CD46、CFHR5、C2、CF1 及 CD56 等基因之间呈现强烈的相关性(见图 2D)。



注:A为弱精子症差异表达基因火山图;B为1型糖尿病差异表达基因火山图; C为弱精子症数据集 GSEA 通路图;D为1型糖尿病数据集 GSEA 通路图。

图 1 差异表达基因的筛选与 GSEA 富集分析结果

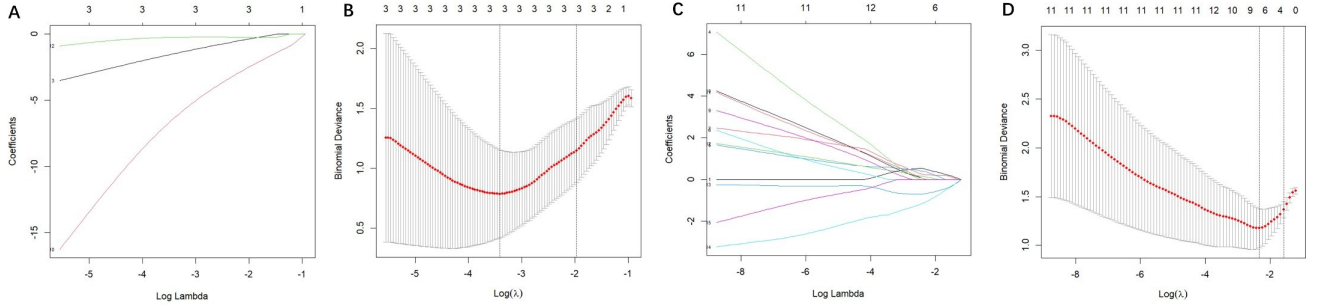


注:A为弱精子症和1型糖尿病的共享下调差异表达基因;B为弱精子症和1型糖尿病的共享上调差异表达基因;C为GO富集通路图;D为蛋白质相互作用网络图。

图 2 GO 富集分析与 KEGG 富集分析结果

2.5 LASSO 回归筛选两种疾病的相关基因 采用 LASSO 回归对 GSE154609 进行特征筛选,最终得到 3 个基因: *LOC100240734*、*SCGB1C1* 和 *IGHG3* (见图 3A 和图 3B),对 GSE160749 进行特征筛选共得到 8 个基因,分别是 *HIST1H2BH*、*LOC730184*、*RN5S51*、

SCGB1C1、*RNU1-13P*、*IGHG3*、*C3* 和 *PTPN13* (见图 3C 和图 3D)。上述结果表明,*SCGB1C1* 和 *IGHG3* 在两数据集中均被显著筛选,提示它们在疾病交互网络中的枢纽调控作用。

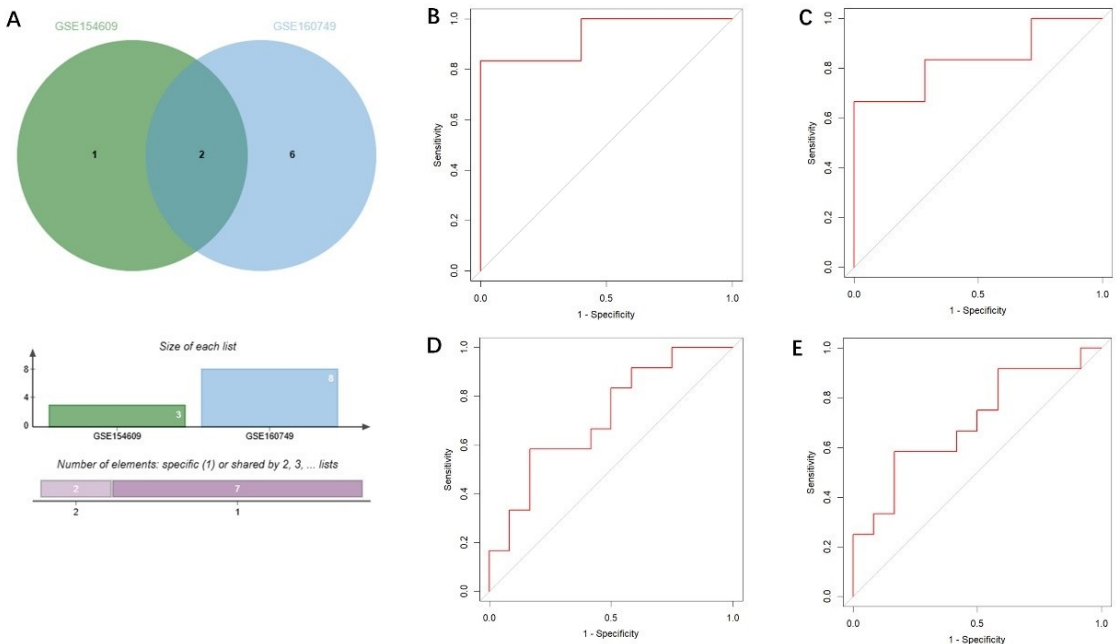


注:A 为共同低表达基因 LASSO 回归系数路径图,图中每一条曲线代表一个基因的系数随正则化参数 λ (Lambda)变化路径; B 为共同低表达基因 LASSO 回归十折交叉验证误差曲线,两条虚线分别代表了使模型误差最小的 λ (λ .min)和距离最小误差一个标准差的 λ (λ .1se);C 为共同高表达基因 LASSO 回归系数路径图,图中每一条曲线代表一个基因的系数随正则化参数 λ (Lambda)变化路径;D 为共同高表达基因交叉验证误差曲线,两条虚线分别代表了使模型误差最小的 λ (λ .min)和距离最小误差一个标准差的 λ (λ .1se)。

图 3 LASSO 回归筛选结果

2.6 关键基因的 ROC 验证 本研究通过差异表达基因交集分析和 LASSO 回归验证,确定 *SCGB1C1* 和 *IGHG3* 为两种疾病的共同枢纽基因(见图 4A)。ROC 曲线分析显示,在弱精子症 GSE160749 数据集中,*SCGB1C1* 的 AUC 为 0.933(95% CI :0.780~1.000) (见图 4B),*IGHG3* 的 AUC 为 0.833(95% CI :0.579~1.000)(见图 4C)。在 1 型糖尿病 GSE154609 数据

集中,*SCGB1C1* 和 *IGHG3* 的 AUC 分别为 0.715 (95% CI :0.504~0.927)(见图 4D)和 0.701(95% CI :0.484~0.919)(见图 4E)。尽管其 AUC 值均超过 0.7 的常规阈值,但置信区间较宽且下限接近 0.5,提示在当前样本量下其诊断效能尚不稳定,有待更大规模样本的验证。

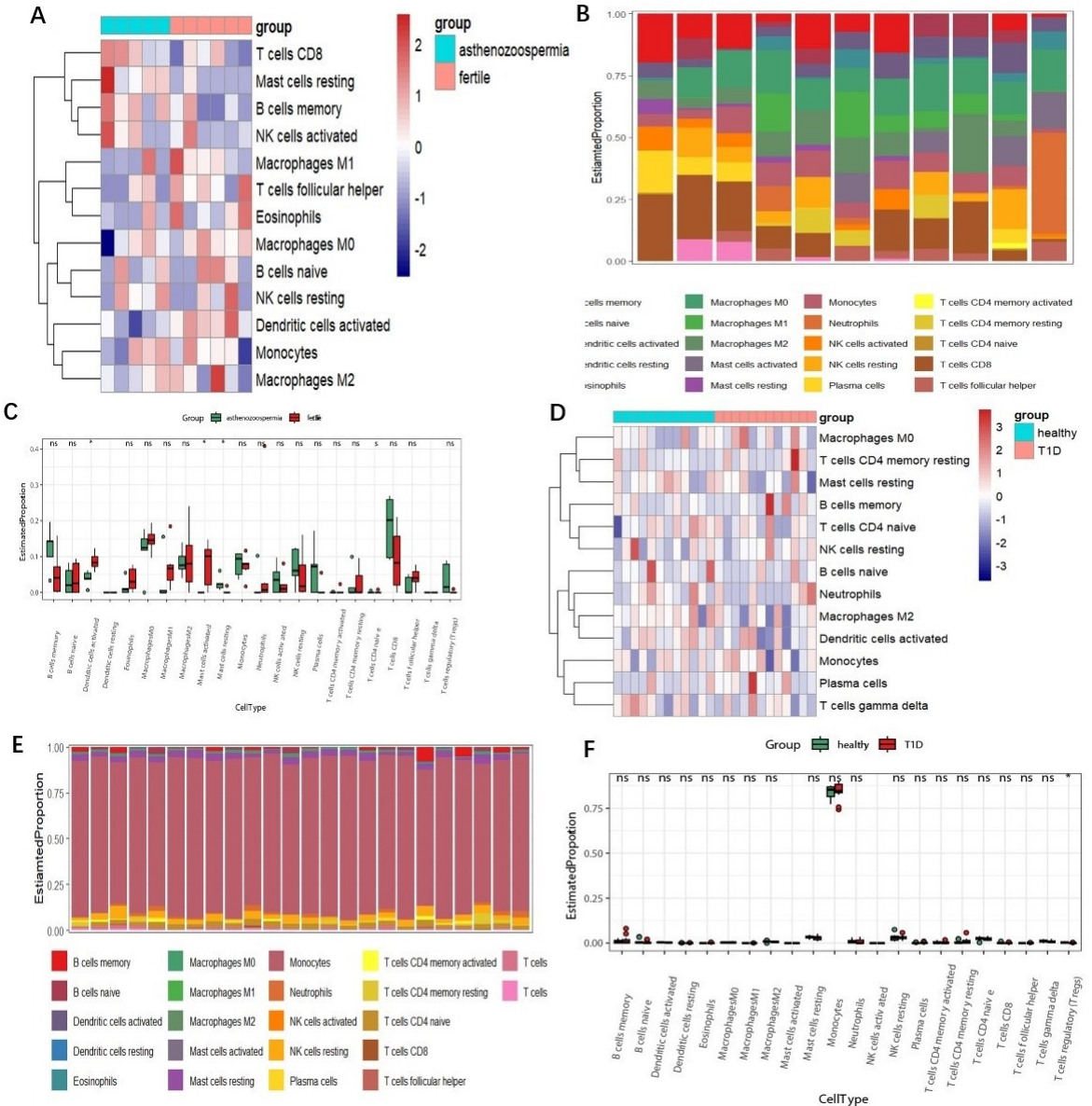


注:A 为候选基因交集图;B~E 为相关 ROC 曲线图。

图 4 关键基因的 ROC 验证结果

2.7 免疫细胞浸润分析结果 本研究尝试使用 CIBERSORT 对样本转录组数据进行分析,以探索疾病状态下免疫相关信号的改变。如图 5A 和图 5B 所示,在弱精子症 GSE160749 数据集中,疾病组相较于对照组,激活的树突状细胞、激活的肥大细胞的浸润丰度更高,而静息的肥大细胞的丰度在疾病组中更低(见图 5C)。在 GSE154609 数据集中,免疫细胞热图和丰度图如图 5D 和图 5E 所示,疾病组的调节性 T 细胞

(Tregs)与对照组相比更低(见图 5F)。上述基于 CIBERSORT 算法的探索性分析提示,在 AZS 中可能与树突状细胞、肥大细胞激活的免疫信号增强,而在 T1DM 中则与 Treg 介导的免疫抑制功能缺陷相关联,可能通过调控免疫细胞亚群的动态平衡参与疾病进程,共同揭示了免疫微环境紊乱在代谢-生殖共病中的核心枢纽作用。



注:A~C为弱精子症免疫细胞热图、丰度图及差异分析结果;D~F为1型糖尿病免疫细胞热图、丰度图及差异分析结果。

图 5 免疫细胞热图、丰度图及差异分析结果

3 讨论

通过 GSEA、GO 功能富集分析及 LASSO 回归建模,本研究验证了差异表达基因在补体激活及免疫调控通路中的核心作用,表明筛选结果具有生物学一致性。进一步通过蛋白互作网络及 ROC 曲线验证,

SCGB1C1 与 IGHG3 作为潜在枢纽基因的可靠性得到了初步验证。在 AZS 数据集中,下调基因的显著富集提示精子活力相关基因可能受到广泛抑制。其中 DNAH1 等基因的突变或表观遗传调控异常可能通过破坏精子鞭毛超微结构导致精子运动障碍^[9],而 ND-

UFAP3 等线粒体功能基因的表达抑制可能加剧氧化应激,直接降低精子活力^[10]。与之对应,T1DM 数据集中免疫球蛋白家族基因的显著上调与胰岛 β 细胞自身免疫攻击的病理特征一致^[11]。GSEA 分析揭示了疾病特异性通路,AZS 中 OLFACTORY 信号通路的富集不仅与精子趋化运动相关^[12],其介导的嗅觉受体(ORs)作为 G 蛋白偶联受体,可直接参与炎症反应的激活^[13],这为 AZS 中炎症与运动障碍的关联提供了潜在机制。而 T1DM 中 C2/C4 激活因子的异常产生及 GO 富集显示的补体经典途径激活,共同提示 MAC 介导的血管内皮损伤可能在血睾屏障与胰岛微循环中发挥协同破坏作用。这一发现与既往“糖尿病性睾丸缺血”假说形成互补^[14],并通过基因互作网络明确了 C3 与 CFB 的核心地位。需指出的是,本研究 GSEA 分析未采用 Bonferroni 严格校正,可能增加 I 类错误风险,未来需通过扩大样本或独立队列验证通路可靠性。

本研究通过生物信息学分析发现,SCGB1C1 和 IGHG3 为弱精子症和 1 型糖尿病的共病基因。SCGB1C1 作为分泌球蛋白家族成员,其在 AZS 中 AUC 为 0.933,在 T1DM 中 AUC 为 0.715;而 IGHG3 的 AUC 在 AZS 中为 0.833,在 T1DM 中为 0.701,诊断效能优于传统标志物如抗 GAD65 抗体^[15]。通路富集分析表明,SCGB1C1 可能通过外泌体介导的 IL-6/JAK-STAT3 通路激活,驱动 M1 型巨噬细胞极化及生精上皮炎症反应,同时干扰胰岛 β 细胞再生微环境,与 T1DM 患者胰岛中 M1/M2 失衡报道一致^[5]。IGHG3 作为 IgG3 重链编码基因,其低表达可能通过 Fc 段糖基化修饰影响抗体依赖性细胞毒性(ADCC)效能^[16],导致免疫复合物清除障碍,并加剧补体介导的组织损伤。近期研究表明,睾丸支持细胞外泌体可通过 miRNA 调控胰岛素信号^[17],提示 SCGB1C1 与 IGHG3 可能通过类似机制形成“免疫—代谢—生殖”调控环路^[18]。值得注意的是,IGHG3 的异常糖基化可能通过 Fc γ R 介导的 ADCC 加剧自身免疫反应^[19],这一机制有待进一步验证。免疫浸润分析表明,AZS 中激活的树突状细胞与肥大细胞丰度升高,可能通过释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及组胺,激活睾丸间质细胞的 TLR4/NF- κ B 信号通路,加剧睾丸炎症反应^[20];而在 T1DM 中,Tregs 减少可能削弱其对 CD8⁺T 细胞的抑制作用,从而加速胰岛 β 细胞凋亡^[21]。这一发现与基因互作网络中 CD56 分子与补体因子的强共表达,提示自然杀伤细胞可能通过 ADCC 机制参与共病进程。此外,SCGB1C1 与 IGHG3 的表达失衡可能通过氧化应激诱导的线粒体 DNA 释放,进而激活 NLRP3 炎症小体并放大炎症信号^[22],形成正反馈环路。

本研究通过多组学整合策略,构建了 AZS 与 T1DM 的跨疾病分子互作网络,提出“免疫代谢失衡”作为共病机制的核心理论框架。然而,存在以下局限:首先,针对 AZS 的公共转录组数据集较为有限,且所纳入的 GSE160749 数据集样本量偏小,故差异表达基因筛选阈值相对宽松,以避免遗漏关键低表达基因。其次,T1DM 转录组数据来源于外周血单核细胞,其表达谱难以全面反映睾丸组织的特异性调控模式。此外,本研究采用的免疫浸润分析方法具有一定的局限性,其结果仅为初步推测。未来研究可收集共病患者的血液及精液标本,结合 qPCR 定量验证 SCGB1C1 与 IGHG3 的表达水平与临床表型的相关性,以增强生物标志物的临床转化潜力。利用基因编辑模型阐明其在生殖一代代谢共病中的核心功能。

综上所述,本研究通过生物信息学分析筛选出 SCGB1C1 与 IGHG3 作为 AZS 与 T1DM 的潜在共同枢纽基因,它们可能通过调控免疫与代谢通路参与共病机制,但其在共病中的具体作用机制尚待后续实验加以阐明。

参考文献:

- [1] AGARWAL A, BASKARAN S, PAREKH N, et al. Male infertility[J]. Lancet, 2021, 397(10271): 319-333.
- [2] LEVINE H, JØRGENSEN N, MARTINO-ANDRADE A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis[J]. Hum Reprod Updat, 2017, 23(6): 646-659.
- [3] KANDIL H, AGARWAL A, SALEH R, et al. Editorial commentary on draft of World Health Organization sixth edition laboratory manual for the examination and processing of human semen[J]. World J Mens Health, 2021, 39(4): 577-580.
- [4] GREGORY G A, ROBINSON T I G, LINKLATER S E, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(10): 741-760.
- [5] VIGNERA S L, CONDORELLI R A, DI MAURO M, et al. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Andrology, 2015, 3(6): 1082-1087.
- [6] DELBARBA A, ANELLI V, BAMBINI F, et al. Type 1 diabetes mellitus and sperm quality: a case-control study[J]. Andrology, 2025, 13(2): 208-216.
- [7] SUBRAMANIAN A, TAMAYO P, MOOTHA V K, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(43): 15545-15550.
- [8] HONG F X, BREITLING R, MCENTEE C W, et al.

- RankProd: a bioconductor package for detecting differentially expressed genes in meta-analysis[J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(22): 2825-2827.
- [9] JIANG C, ZHANG X G, ZHANG H, et al. Novel bi-allelic mutations in DNAH1 cause multiple morphological abnormalities of the sperm flagella resulting in male infertility[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(4): 1656-1664.
- [10] ZHANG Z R, MIAO J R, WANG Y. Mitochondrial regulation in spermatogenesis[J]. *Reproduction*, 2022, 163(4): R55-R69.
- [11] FÄNDRICH F, UNGEFROREN H. Customized cell-based treatment options to combat autoimmunity and restore beta-cell function in type 1 diabetes mellitus: current protocols and future perspectives[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 654: 641-665.
- [12] SPEHR M, GISSELMANN G, POPLAWSKI A, et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis[J]. *Science*, 2003, 299(5615): 2054-2058.
- [13] PLUZNICK J L, PROTZKO R J, GEVORGYAN H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(11): 4410-4415.
- [14] KLEINRIDDER A, CAI W K, CAPPELLUCCI L, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11): 3463-3468.
- [15] KESHAVARZI E, NOVEIRY B B, REZAEI N. The relationship between GAD65 autoantibody and the risk of T1DM onset[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, 21(2): 1935-1942.
- [16] VAN DE BOVENKAMP F S, DERKSEN NIL, OOIJEVAAR-DE HEER P, et al. Adaptive antibody diversification through N-linked glycosylation of the immunoglobulin variable region[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(8): 1901-1906.
- [17] TIAN H R, WANG X J, LI X X, et al. Regulation of spermatogonial stem cell differentiation by Sertoli cell-derived exosomes through paracrine and autocrine signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(4): e31202.
- [18] MOHAMMADI A, SHABANI R, BASHIRI Z, et al. Therapeutic potential of exosomes in spermatogenesis regulation and male infertility[J]. *Biol Cell*, 2024, 116(6): e2300127.
- [19] SMITH KGC, CLATWORTHY M R. FcγRIIb in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(5): 328-343.
- [20] HASSANEIN EHM, ALOTAIBI M F, ALRUHAIMI R S, et al. Targeting TLR4/NF-κB signaling, oxidative stress, and apoptosis by farnesol mitigates cadmium-induced testicular toxicity in rats[J]. *Tissue Cell*, 2025, 94: 102813.
- [21] MITCHELL A M, MICHELS A W. Self-antigens targeted by regulatory T cells in type 1 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3155.
- [22] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.

收稿日期: 2025-11-19; 修回日期: 2025-12-23

(本文编辑 覃黎黎)