

DOI:10.12123/202306013

# SCtool: 识别复杂性状和疾病间遗传关联的工具

郭煜, 胡杨\*, 王亚东\*

(哈尔滨工业大学 计算学部, 哈尔滨 150086)

**摘要:** 识别复杂性状和疾病间遗传关联可以提供有用的病因学见解, 并有助于确定可能的因果关系的优先级。尽管已有很多工具可以实现复杂性状和疾病间遗传关联, 但是某些工具代码可读性差、并且不同工具基于不同的计算机语言、工具间的串联性较差。因此, 本研究基于全基因组关联研究 (GWAS) 数据, 提出了 SCtool, 一个开源、跨平台和用户友好的软件工具。SCtool 整合了 ldsc, TwosampleMR 和 MR-BMA 三种软件, 其主要功能是基于 GWAS 汇总水平的数据, 识别复杂性状和疾病、复杂性状和复杂性状以及疾病与疾病间的遗传相关性并探究其间潜在的因果关联。最后, 使用 SCtool 揭示了全身性铁状态 (铁蛋白, 血清铁, 转铁蛋白, 转铁蛋白饱和度) 与表观遗传时钟 GrimAge 之间的遗传关联。

**关键词:** 遗传相关性; 因果关联; 全基因组关联研究; 工具

**中图分类号:** Q756 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-5565(2024)01-019-07

## SCtool: A tool to identify genetic associations between complex traits and diseases

GUO Yu, HU Yang\*, WANG Yadong\*

(Faculty of Computing, Harbin Institute of Technology, Harbin 150086, China)

**Abstract:** Identifying genetic associations between complex traits and diseases can provide useful etiological perspectives and help priorities possible causal relationships. Although many tools are available to implement genetic associations between complex traits and diseases, some tools have poor code readability, are based on different computer languages, and have poor inter-tool concatenation. Therefore, this study proposed SCtool, an open source, cross-platform and user-friendly software tool based on genome-wide association study (GWAS) data. The main function is to identify genetic correlations between complex traits and diseases and to explore potential causal associations between complex traits, between diseases, or between disease, based on GWAS summary level data. Finally, SCtool was used to reveal the genetic association between systemic iron status (Ferritin, Serum iron, Transferrin, Transferrin saturation) and epigenetic clock GrimAge.

**Keywords:** Genetic associations; Causal relationship; GWAS; Tool

识别复杂性状和疾病间遗传关联有助于确定疾病的危险因素。人类的复杂性状如体重、BMI、腰围、认知能力等对疾病的易感状态受遗传因素控制。目

前已有一些软件可以识别复杂性状和疾病间的遗传相关性并探索其间是否存在因果关联。例如: ldsc (<https://github.com/bulik/ldsc>)<sup>[1]</sup>, TwosampleMR

收稿日期: 2023-06-16; 修回日期: 2023-07-25; 网络首发日期: 2023-07-31.

网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/23.1513.Q.20230731.1442.002>

基金项目: 中国国家重点研究发展计划项目 (No. 2021YFF1200100); 国家自然科学基金项目 (No.61801147).

通信作者: 胡杨, 博导, 副教授, 研究方向: 生物信息学. E-mail: huyang@hit.edu.cn;

王亚东, 博导, 教授, 研究方向: 生物信息学. E-mail: ydwang@hit.edu.cn.

引用格式: 郭煜, 胡杨, 王亚东. SCtool: 识别复杂性状和疾病间遗传关联的工具 [J]. 生物信息学, 2024, 22(1): 19-25.

GUO Yu, HU Yang, WANG Yadong. SCtool: A tool to identify genetic associations between complex traits and diseases [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2024, 22(1): 19-25.

和 MR-BMA ([https://github.com/verena-zuber/demo\\_AMD](https://github.com/verena-zuber/demo_AMD))等<sup>[2]</sup>。

ldsc 是基于 Linux 系统设计的命令行工具,用于从 GWAS 汇总统计中估计遗传力和遗传相关性。目前该工具广泛应用于遗传关联相关分析<sup>[1,3]</sup>。另外,ldsc 也可用于计算 LD 分数。TwosampleMR 是基于 R 语言开发的软件包,它基于孟德尔随机化理论,主要应用于表型间的因果关联分析。孟德尔随机化 (MR) 遵循“亲代等位基因随机分配给子代”的孟德尔遗传规律,使用基因型作为工具变量来推断表型间的因果关联。孟德尔随机化基于三个假设:1)工具变量与暴露显著相关;2)工具变量不应该与暴露的混杂因素相关;3)工具变量只通过暴露影响结局。第二个和第三个假设也被称为独立性假设<sup>[4]</sup>。更进一步地,多变量 MR 是标准 MR 框架的扩展,用于在单个模型中考虑多个潜在风险因素。然而,当前多变量 MR 的实现使用标准线性回归,因

此在许多风险因素下表现不佳。MR-BMA 是基于 Bayesian model averaging 方法开发的双样本多变量 MR 的方法,已被开发为一个 R 包,它可以弥补以上缺点。

虽然以上的三种工具均已在研究中广泛使用,但对于实现识别复杂性状和疾病间遗传关联仍具有一些限制性。首先,这三个工具是基于不同的系统环境,因此对于对 R 或 Linux 不熟悉的用户不够友好,在工具使用上有困难。其次,三种工具虽然功能强大,但是函数很多,对于以识别复杂性状和疾病间遗传关联为目的的分析来说,有很多函数是冗余的。最后,目前还没有工具和流程整合这些工具用于识别复杂性状和疾病间遗传关联。

因此,针对以上存在的问题,本研究开发了 SCtool,一个开源、跨平台和用户友好的软件工具,用于识别复杂性状和疾病间遗传关联的工具。本研究的流程图见图 1。

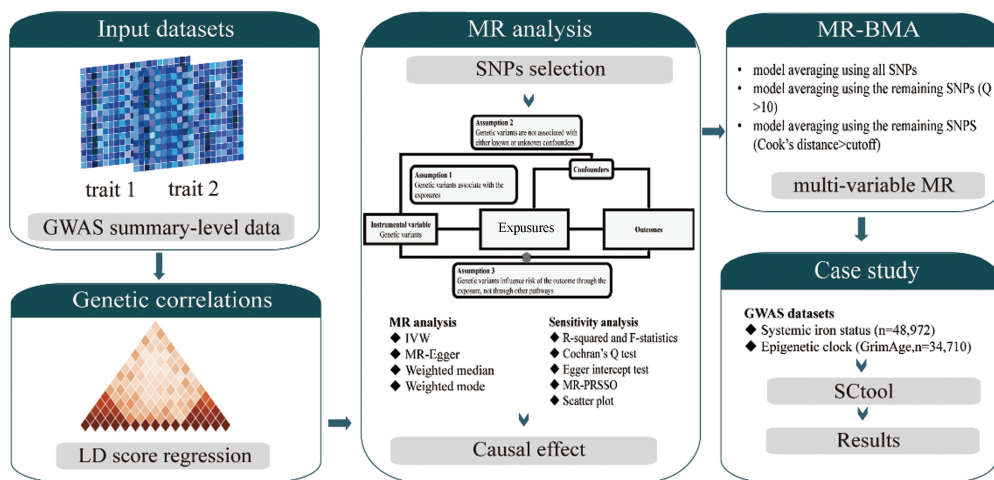


图 1 本研究的流程图

Fig.1 Flowchart of this study

## 1 资料和方法

### 1.1 SCtool 工具的概述

SCtool 是基于 Linux 系统的命令行工具(图 2)。该工具的使用需要安装 ldsc 和 R 包 TwosampleMR, MR-BMA 已被内置在 SCtool 中,无需安装。该工具的输入数据为 GWAS 汇总统计数据,主要分为以下三个步骤:第 1 步,利用 ldsc 计算复杂性状与疾病间的遗传相关性;第 2 步,基于 MR 理论识别复杂性状与疾病间的因果关联;第 3 步,基于 MR-BMA 进行多变量 MR,考虑多个变量共同作用对结局的影响,并可证明第 2 步是否具有稳健性。SCtool 的功能、

参数及参数含义见图 2。

### 1.2 遗传相关性的计算

利用 ldsc 命令行软件识别复杂性状与疾病间的遗传相关性。分为以下两个步骤:第 1 步,利用 munge\_sumstats.py 检查输入的汇总统计文件中列出的等位基因是否与用于估计 LD 分数的数据中列出的等位基因相符。有时少数等位基因会不匹配;这通常表明 SNP 的标记有误。这个步骤中有一处筛选条件需要注意,在 log 文件中如果平均卡方小于 1.02,则说明这些数据不适用于 LD score 回归,无需进行下一步分析<sup>[5]</sup>。另外,该步骤将输入的汇总文件转换为.sumstats.gz 格式的文件作为下一步骤的输入文件;第 2 步,以上一步的输出文件作为这一步的输入文

件,利用 ldsc.py 计算二者间的遗传相关性,并分别计算其遗传力。SCtool 将以上步骤整合,并可通过一条

命令实现,使用方法如下所示:SCtool ldsc --input ./input.txt --output ./output.txt --refdir ./refdir。

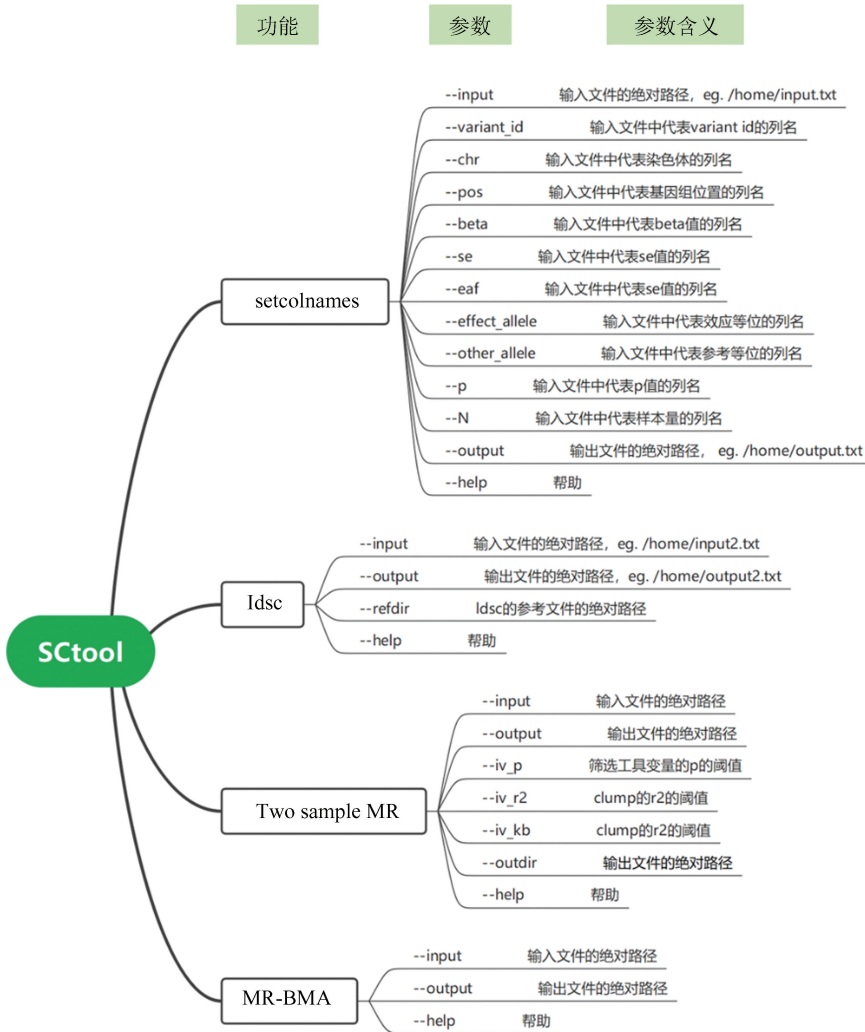


图 2 SCtool 工具的功能、参数及参数含义

Fig.2 SCtool Function, parameters, and parameter meanings

### 1.3 识别复杂性状与疾病间的因果关联

为了确保工具变量的有效性,需要满足 MR 分析的三个主要假设。第 1 步,为了满足第一个假设,使用 Bonferroni 校正 SNP 的数量<sup>[6-8]</sup>,在全基因组显著阈值 ( $P < 5.0 \times 10^{-8}$ ) 下过滤与暴露密切相关的 SNP。该阈值已成为 GWAS 统计显著性的标准,特别是对于欧洲人<sup>[9]</sup>。为了尽量减少 LD 产生的混杂因素的影响,  $r^2 < 0.01$  的 SNP<sup>[5]</sup>。回文 SNP 被消除以避免偏差。最后,计算 R 平方统计量和 F 统计量以过滤弱工具变量 ( $F < 10$ )。作为敏感性分析,计算方法如下:  $R^2 = (2\beta^2 \times MAF \times (1 - MAF)) / (2\beta^2 \times MAF \times (1 - MAF) + 2N \times MAF \times (1 - MAF) \times SE^2)$ ,  $F = (R^2 \times (N - 2)) / (1 - R^2)$  ( $MAF$ , 最小等位基因频率;  $N$ , 样本量大小;  $SE$ , 标准误;  $\beta$ , SNP 在 GWAS 暴露中的效应估计值)。第

2 步,进行 MR 分析。MR 研究越来越多地用于提供证据,以评估随机临床试验中尚未确定因果关系的治疗的潜在有效性我们采用乘法随机效应逆方差加权 (IVW) MR 作为 MR 分析的主要方法。IVW MR 结合了暴露通过遗传变异对结果的遗传预测影响。第 3 步,进行敏感性分析。采用 MR-Egger、加权中位数和加权模数法作为敏感性分析,验证 IVW MR 的可靠性。Cochran 的 Q 检验用于确定所选工具变量中是否存在异质性。此外,应用 MR-PRESSO 检测水平多效性和异常值。

SCtool 将以上步骤整合,并可通过一条命令实现,使用方法如下所示:SCtool MR --input ./input.txt -- ourdir ./outputdir --refdir ./refdir --iv\_p 5e-8 --iv\_r2 0.01 --iv\_kb 5000。

## 1.4 MR-BMA 分析

为了避免当前基于线性回归的 MR 方法的局限性并进一步加强结果的可靠性,本研究执行了一种基于贝叶斯模型平均(MR-BMA)的新方法<sup>[2]</sup>。MR-BMA 利用了一个多变量框架,当满足两个条件时,模型中可以包含多个暴露:1)它们都与模型中使用的至少一个 SNP 工具紧密相关;2)它们不会导致多重共线性。模型的后验概率(PP)使用独立先验和 closed-form 贝叶斯因子估计。此外,还计算了每个风险因素的边际纳入概率(MIP),定义为存在风险因素的情况下所有模型的 PP 之和。利用每个模型的模型平均因果效应(MACE)来比较风险因素或解释方向。最终,根据每个模型的 PP 值排名(阈值设置为 0.02)优先选择最佳模型。Q 统计量用于检测无效工具作为模型中的异常值<sup>[10]</sup>。库克距离(Cd)被用来量化有影响力的遗传变异<sup>[11]</sup>。本研究在过滤异常值和有影响力的变体后重新运行分析。

SCtool 将以上步骤整合,并可通过一条命令实现,使用方法如下所示:SCtool MRBMA --input ./input.txt-output ./output.txt。

## 1.5 案例分析

本研究应用的其中一组数据来自 Iron Status Genetics Consortium 的衡量全身性铁状态的数据,其中包括(血清铁、铁蛋白、转铁蛋白饱和度和转铁蛋白)<sup>[12]</sup>。参与研究的样本数为 48 972,均为欧洲人群。

另一组数据为衡量表观遗传年龄加速的表观遗传时钟相关的数据集,该表观遗传时钟称为 GrimAge<sup>[12-13]</sup>。该数据集的参与者共计 34 710,均为欧洲人群。

具体将 SCtool 应用于该案例的代码如下所示,分别对应上述的三个分析:1) SCtool ldsc --input GrimAge.txt xqt.txt tdb.txt ztdb.txt ztdbb.txt --output ./ld\_output.txt --refdir ./refdir; 2) SCtool MR --input ./input.txt xqt.txt tdb.txt ztdb.txt ztdbb.txt --outdir ./mr\_outputdir --refdir ./refdir --iv\_p 5e-8 --iv\_r2 0.01 --iv\_kb 5000; 3) SCtool MRBMA --input ./input.txt xqt.txt tdb.txt ztdb.txt ztdbb.txt --output ./mrbma\_output.txt。其中 GrimAge.txt, xqt.txt, tdb.txt, ztdb.txt, ztdbb.txt 分别代表 GrimAge、血清铁、铁蛋白、转铁蛋白和转铁蛋白饱和度的文件名。三条命令即可完成分析,大大减少了命令行的使用,对用户更加友好。

## 2 结果与分析

### 2.1 遗传相关性

所有数据的平均卡方均大于 1.02,没有数据被过滤掉。结果如表 1 所示,GrimAge 与四种铁状态的遗传相关性都不显著相关( $P>0.05$ )。

表 1 全身性铁状态与表观遗传时钟的遗传相关性  
Table 1 Genetic correlation between GrimAge and systemic iron status

表型 1	表型 2	遗传相关性	遗传相关性的标准误	遗传相关性的 Z-score	P
GrimAge	铁蛋白	-0.107 0	0.059 6	-1.795 9	0.072 5
	血清铁	0.038 3	0.102 6	0.373 4	0.708 9
	转铁蛋白	-0.018 3	0.080 9	-0.225 6	0.821 5
	转铁蛋白饱和度	-0.016 1	0.101 4	-0.159 3	0.873 4

### 2.2 识别因果关联

本研究确定了与铁蛋白,血清铁,转铁蛋白和转铁蛋白饱和度相关的工具变量。为了尽量减少 LD 产生的混杂因素的影响,去除了一些 SNP ( $r^2 < 0.01$ )。铁蛋白暴露数据集中的 rs411988 在 harmonized 时被删除。这些 SNP 的所有 F 统计量均大于 10。此外,没有一个 SNP 作为回文序列被过滤掉。这些 SNPs 被用作进一步 MR 分析的工具变量。

GrimAge 与全身性铁状态的 IVW MR 结果如表 2 所示。我们发现铁蛋白作为暴露会显著加速 GrimAge (IVW beta = 0.56, 95% CI 0.15 - 0.95,  $p = 6.79 \times 10^{-3}$ )。总的来说,铁蛋白每增加 1SD 可以使 GrimAge 这种表观遗传时钟增加 0.56 年。转铁蛋白

饱和度每增加 1SD 会使 GrimAge 显著增加 0.23 年 (IVW beta = 0.23, 95% CI 0.08 - 0.37,  $p = 2.36 \times 10^{-3}$ )。血清铁与 GrimAge 的因果关联也具有显著性 (beta = 0.28, 95% CI 0.05 - 0.50,  $p = 1.59 \times 10^{-2} > 0.012 5$ )。但是,对于转铁蛋白与 GrimAge 之间的因果关联并不显著( $P>0.05$ )。以上的主要分析的估计效应方向与敏感性分析的方向相同(MR-Egger, 加权中位数和 simple mode)(图 3)。

接下来,为了确保因果关联分析的稳健性,本研究进行了其它的敏感性分析。Cochran's Q statistic<sup>[14]</sup>和 MR-PRESSO<sup>[15]</sup>显示没有异质性存在(所有  $P > 0.05$ )。此外,MR-Egger 截距检验显示没有水平多效性存在。总的来说,敏感性分析表明以上的 IVW MR 的结果是相对稳健的。

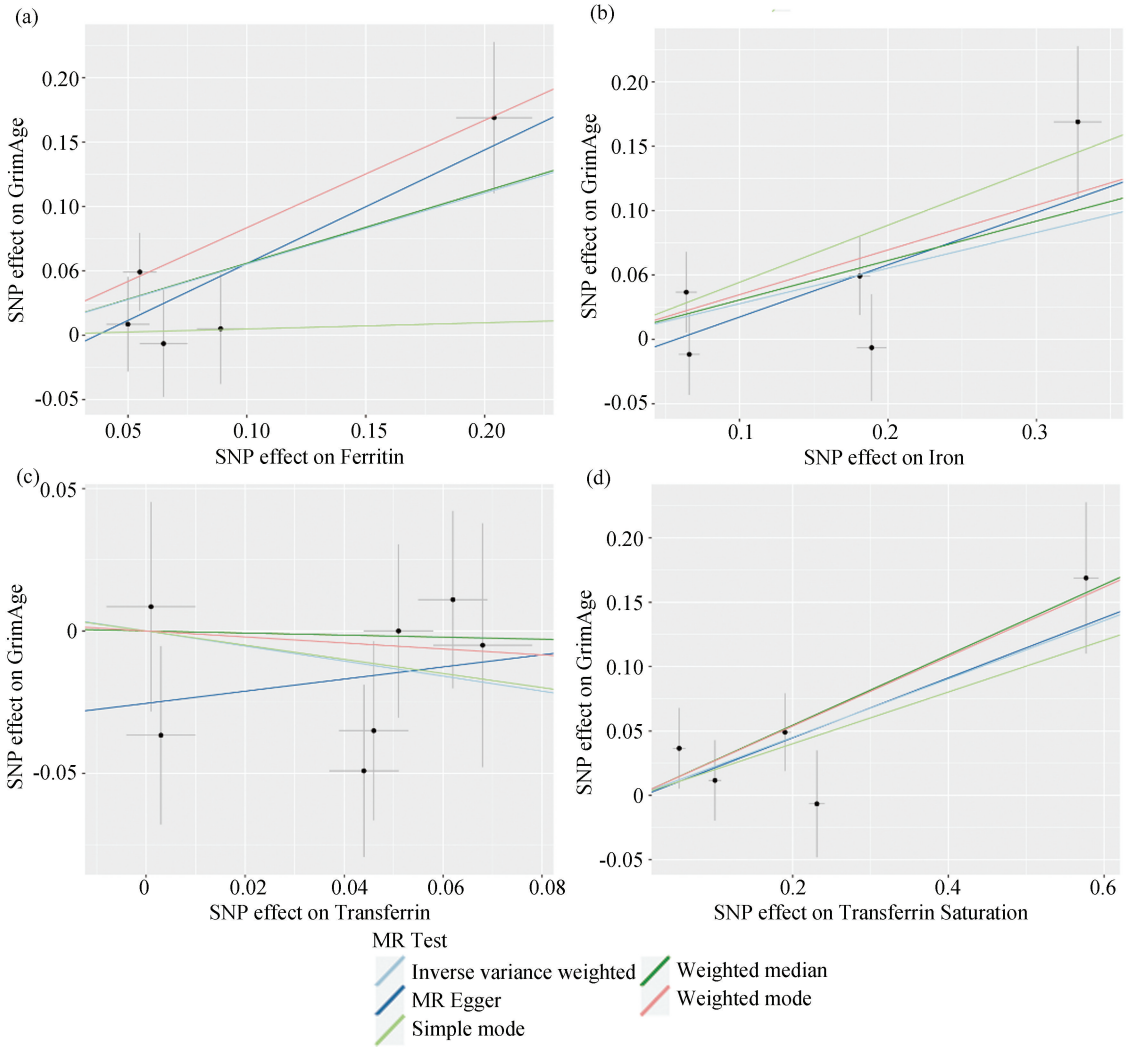


图 3 MR 检验:(a) 铁蛋白;(b) 血清铁;(c) 转铁蛋白;(d) 和转铁蛋白饱和度对 GrimAge 的影响

Fig.3 MR tests;Scatter plot visualizing the effect of genetic instruments on (a) Ferritin; (b) Serum iron; (c) Transferrin, and (d) Transferrin saturation against their effects on GrimAge

注:浅蓝色直线代表 Inverse variance weighted 方法;深蓝色直线代表 MR Egger 方法;浅绿色直线代表 Simple mode 方法;深绿色代表 Weighted median 方法;粉色直线代表 Weighted mode 方法。(彩图见电子版;<http://swxxx.alljournals.cn/ch/index.aspx>.2024 年第 22 卷第 1 期).

表 2 GrimAge 与全身性铁状态的 IVW MR 结果

Table 2 The results of IVW MR between GrimAge and systemic iron status

暴露	结局	Beta	Pval	or	or_lci95	or_uci95
铁蛋白	GrimAge	0.552 109	$6.79 \times 10^{-3}$	1.736 913	1.164 575	2.590 529
转铁蛋白饱和度	GrimAge	0.226 237	$2.36 \times 10^{-3}$	1.253 873	1.083 704	1.450 763
血清铁	GrimAge	0.276 313	$1.59 \times 10^{-2}$	1.318 260	1.053 059	1.650 249
转铁蛋白	GrimAge	-0.128 030	$5.44 \times 10^{-2}$	0.879 820	0.772 182	1.002 462

### 2.3 MR-BMA 分析

为了进一步验证给定多效性结果的稳健性,采用 MR-BMA 分析来评估全身铁状态与表观遗传年龄加速之间的因果效应(表 3)。最初使用 12 个遗传变量进行 MR-BMA,这些遗传变量由四个铁状态标记的工具变量的联合集组成。没有过滤掉任何

SNP,因为没有 SNP 的 Q 统计值超过 10。最后,在筛选出库克距离超过阈值的 SNP 后,分别利用 9、8、8 和 10 个 SNPs 对表观遗传钟上的 4 个铁状态生物标志物进行 MR-BMA。总的来说,MR-BMA 估计的铁蛋白对 GrimAge 的因果效应与 MR IVW 结果一致,转铁蛋白饱和度对 GrimAge 也是如此。

表 3 MR-BMA 估计系统铁状态与 GrimAge 之间的因果关系  
Table 3 MR-BMA estimate of the causal relationship between systemic iron status and GrimAge

结局	模型的风险因素	MIP 的排序	MIP	$\hat{\theta}$ MACE	PP 的排序	PP	$\hat{\theta}\lambda$
Model averaging employing 12 SNPs							
GrimAge	血清铁	3	0.556 259	0.014	3	0.047	0.015
	转铁蛋白	2	0.583 099	-0.011	2	0.053	-0.02
	转铁蛋白饱和度	1	0.624 597	0.008	1	0.063	0.024
	铁蛋白	4	0.533 202	0.005	4	0.043	0.009
Model averaging employing 9 SNPs (excluding rs1800562, rs1799945, rs8177240)							
GrimAge	血清铁	2	0.538 097	0.001	2	0.066	0.003
	转铁蛋白	4	0.532 372	0	4	0.065	-0.001
	转铁蛋白饱和度	1	0.538 740	0.002	1	0.067	0.003
	铁蛋白	3	0.532 981	0.001	3	0.065	0.001

注: MIP-边际包容概率; PP-后验概率;  $\hat{\theta}\lambda$  特定模型的因果效应;  $\hat{\theta}$  MACE-风险因素模型的平均因果效应。

### 3 讨论

总的来说, SCtool 以 GWAS 汇总数据作为输入, 通过整合 ldsc, TwosampleMR 和 MR-BMA, 能够识别复杂性状和疾病间的遗传关联, 是一个用户友好的、跨平台的整合工具。

如案例分析所示, 通过使用 SCtool 揭示了全身性铁状态与表观遗传时钟 GrimAge 之间的遗传关联。结果显示 GrimAge 与铁蛋白, 血清铁, 转铁蛋白和转铁蛋白饱和度没有显著的遗传相关性。另外, MR 和 MR-BMA 的结果显示铁蛋白、转铁蛋白饱和度和血清铁会加速表观遗传年龄衰老。该结论与之前的研究报道的结果相符<sup>[16-21]</sup>。

SCtool 也具有局限性。目前它只整合了三个工具, 在未来的研究中我们将添加更多的功能, 进一步识别复杂性状与疾病间的共享位点。另外, 我们将纳入更多数据集用于混杂因素的识别, 例如, BMI、血压、血脂、血糖、身高和体重等常见的性状。

### 4 结论

本研究开发了 SCtool, 一个用户友好、跨平台的工具。该工具整合了 ldsc, TwosampleMR 和 MR-BMA 以识别复杂性状和疾病间的遗传关联(遗传相关性和因果关联)。

### 参考文献(References)

[1] BULIK-SULLIVAN B K, LOH P R, FINUCANE H K, et al. LD Score regression distinguishes confounding from

polygenicity in genome-wide association studies [J]. Nature Genetics, 2015, 47(3): 291-295. DOI: 10.1038/ng.3211.

[2] ZUBER V, COLIJN J M, KLAVER C, et al. Selecting likely causal risk factors from high-throughput experiments using multivariable Mendelian randomization [J]. Nature Communication, 2020, 11(1): 29. DOI: 10.1038/s41467-019-13870-3.

[3] BULIK-SULLIVAN B, FINUCANE H K, ANTILA V, et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits [J]. Nature Genetics, 2015, 47(11): 1236-1241. DOI: 10.1038/ng.3406.

[4] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. Genetic Epidemiology, 2013, 37(7): 658-665. DOI: 10.1002/gepi.21758.

[5] ALEXANDER M, CURTIS D. LD scores are associated with differences in allele frequencies between populations but LD score regression can still distinguish confounding from polygenicity [J]. Annals of Human Genetics, 2020, 84(5): 412-416. DOI: 10.1111/ahg.12370.

[6] DUDBRIDGE F, GUSNANTO A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans [J]. Genetic Epidemiology, 2008, 32(3): 227-234. DOI: 10.1002/gepi.20297.

[7] THE WELLCOME TRUST CASE CONTROL C. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3 000 shared controls [J]. Nature, 2007, 447(7145): 661-678. DOI: 10.1038/nature05911.

[8] PE'ER I, YELENSKY R, ALTSHULER D, et al. Estimation of the multiple testing burden for genomewide association studies of nearly all common variants [J]. Genetic Epidemiology, 2008, 32(4): 381-385. DOI: 10.1002/gepi.20303.

[9] BARSH G S, COPENHAVER G P, GIBSON G, et al. Guidelines for genome-wide association studies [J]. PLoS

- Genetics, 2012, 8(7): e1002812. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002812.
- [10] HUANG L, LI L, LUO X, et al. The association between serum iron status and risk of asthma: A 2-sample Mendelian randomization study in descendants of Europeans [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2019, 110(4): 959–968. DOI: 10.1093/ajcn/nqz162.
- [11] ELEDUM H. Leverage and influential observations on the Liu type estimator in the linear regression model with the severe collinearity [J]. Heliyon, 2021, 7(8): e07792. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07792.
- [12] BENYAMIN B, ESKO T, RIED J S, et al. Novel loci affecting iron homeostasis and their effects in individuals at risk for hemochromatosis [J]. Nature Communication, 2014, 5: 4926. DOI: 10.1038/ncomms5926.
- [13] MCCARTNEY D L, MIN J L, RICHMOND R C, et al. Genome-wide association studies identify 137 genetic loci for DNA methylation biomarkers of aging [J]. Genome Biology, 2021, 22(1): 194. DOI: 10.1186/s13059-021-02398-9.
- [14] BOWDEN J, SPILLER W, DEL GRECO M F, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression [J]. International Journal of Epidemiology, 2018, 47(4): 1264–1278. DOI: 10.1093/ije/dyy101.
- [15] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. Nature Genetics, 2018, 50(5): 693–698. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7.
- [16] CASALE G, BONORA C, MIGLIAVACCA A, et al. Serum ferritin and ageing [J]. Age and Ageing, 1981, 10(2): 119–122. DOI: 10.1093/ageing/10.2.119.
- [17] ZECCA L, YODIM M B, RIEDERER P, et al. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders [J]. Nature Reviews: Neuroscience, 2004, 5(11): 863–873. DOI: 10.1038/nrn1537.
- [18] JOHNSON M A, FISCHER J G, BOWMAN B A, et al. Iron nutrition in elderly individuals [J]. FASEB Journal, 1994, 8(9): 609–621. DOI: 10.1096/fasebj.8.9.8005389.
- [19] GARRY P J, HUNT W C, BAUMGARTNER R N. Effects of iron intake on iron stores in elderly men and women: longitudinal and cross-sectional results [J]. Journal of The American College of Nutrition, 2000, 19(2): 262–269. DOI: 10.1080/07315724.2000.10718925.
- [20] WANG L, ZHOU Q, CHEN L, et al. Iron-mediated lysosomal-mitochondrial crosstalk: A new direction in the treatment of aging and aging-related diseases [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(11): 1293–1295. DOI: 10.1093/abbs/gmaa115.
- [21] SMITH M A, HARRIS P L, SAYRE L M, et al. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997, 94(18): 9866–9868. DOI: 10.1073/pnas.94.18.9866.