

态网络模型，用于检测癌症在恶化前的关键状态。该方法利用蛋白相互作用网络，结合节点的熵值计算，识别癌症进展中的关键基因，并预测癌症恶化的临界点。Zhong 等^[8]提出了一种有向网络排序评分（Directed-network Rank Score），这一方法结合网络动力学与统计排序，能够更精准地捕捉生物系统的突变点，在细胞命运分析中展现了较高的准确性。与此同时，Zhong 等^[9]还引入了样本特异性网络熵（Sample-Specific Causality Network Entropy, SCNE）方法，通过推断个体水平的因果关系网络，计算关键状态的变化情况。SCNE 方法在单细胞数据分析中表现优异，尤其适用于高维、小样本数据集。

上述这些计算方法在特定疾病当中具有应用价值。Chen 等^[10]将 DNB 方法应用于乳腺癌 MCF-7 细胞分化的研究中，成功识别了乳腺癌细胞的早期分化状态。Chen 等^[11]采用 DNB 方法预测流感爆发，并基于 2009-2016 年日本病例数据验证了其有效性。研究结果表明，DNB 方法可以在流感大规模传播前提前 4 周发出预警信号，为公共卫生部门制定应对策略提供了宝贵的信息。Liu 等^[12]研究了乳腺癌的内分泌耐药性，并利用 DNB 方法检测耐药发生的关键状态。他们发现，某些基因突变在乳腺癌细胞获得耐药性之前就已发生，而 DNB 方法能够准确预测这一转变过程，为个性化药物调整提供了数据支持。Sun 等^[13]将 *l*-DNB 方法应用于肝癌进展的临界状态检测。研究发现，低级别和高级别肝硬化是肝癌发展的关键节点。这一发现有助于优化肝癌的早期干预策略，提高患者的生存率。

二 研究目的与意义

研究目的：本课题旨在构建复杂疾病的个体特异性因果网络，并预测疾病恶化的临界点，以揭示复杂疾病发生与发展的关键动态机制。通过单细胞转录组学（scRNA-seq）数据结合蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络，利用统计因果推断技术推导个体水平的动态分子网络，解析基因表达的波动性及其因果关系变化。基于此，识别疾病从稳定状态向病理状态演进的关键节点，筛选动态网络生物标志物（DNB），为疾病的早期诊断、精准干预和个体化治疗提供新的理论支撑和技术工具。

研究意义：

1. 促进复杂疾病精准医学的发展

目前，复杂疾病（如流感、癌症和神经系统疾病等）研究大多停留在群体水平，忽视了个体间的生物学差异。本研究通过构建个体特异性因果网络，从个体层面解析疾病动态变化规律，