

250例NSTE-ACS患者ACE、KLK1及PTGIS基因型联合相关性分析

侯晓慧, Arezou Bikdeli, 马超, 李大庆

(络病理论创新转化国家重点实验室; 教育部、国家卫健委、

中国医学科学院和山东省心血管重构与功能研究重点实验室; 山东大学齐鲁医院心内科, 山东 济南 250012)

摘要:目的 探讨ACE插入(insertion, I)/缺失(deletion, D)、激肽释放酶基因(kallilrein gene, *KLK*)1(rs5517)、前列环素合成酶基因(prostacyclin synthase gene, *PTGIS*) (rs5629)基因位点多态性与250例非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(non ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS)患者易感性及冠状动脉病变程度的关联。方法 收集200例冠心病患者和50例同周期冠状动脉正常者的临床资料并分别通过PCR和Sanger测序进行基因分型。采用病例-对照分组,通过二分类Logistic回归分析与NSTE-ACS有关联的3个基因型及相互联合基因型的易感性。以Gensini评分和SYNTAX评分表示冠状动脉病变严重程度,采用多元线性回归分析相互联合基因型与冠状动脉病变严重程度的关联性。结果 二元Logistic回归分析中,在调整年龄、LDL、同型半胱氨酸等混杂因素后,与NSTE-ACS危险性有关联的基因型为:ACE DD ($OR = 4.335, 95\% CI: 1.105 \sim 17.016, P = 0.036$)、*KLK1* CC ($OR = 3.152, 95\% CI: 1.077 \sim 9.230, P = 0.036$)、*KLK1* TT & *PTGIS* TT ($OR = 0.065, 95\% CI: 0.006 \sim 0.752, P = 0.029$);多元线性回归分析中,与Gensini评分有关联的联合基因型为ACE DD & *KLK1* CC ($\beta = 51.847, P = 0.001$),与SYNTAX评分有关联的联合基因型为ACE DD & *KLK1* CC ($\beta = 10.031, P = 0.001$)。结论 ACE I/D基因型和*KLK1*(rs5517)基因型与NSTE-ACS有关联,ACE DD基因型和*KLK1* CC基因型增加NSTE-ACS的危险性;*KLK1* TT & *PTGIS* TT亚型可能降低山东籍汉族人NSTE-ACS患病的危险性;ACE DD & *KLK1* CC亚型与冠状动脉病变严重程度呈正向关联。

关键词:ACE插入/缺失;激肽释放酶基因1;前列环素合成酶基因;非ST段抬高型急性冠状动脉综合征;单核苷酸多态性;冠状动脉狭窄

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

Correlation analysis of combining ACE, *KLK1* and *PTGIS* genotypes among 250 NSTE-ACS patients

HOU Xiaohui, AREZOU Bikdeli, MA Chao, LI Daqing

(State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory; Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Ministry of Education, National Health Commission, Chinese Academy of Medical Sciences and Shandong Province; Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the association of ACE insertion/deletion, kallilrein gene (*KLK*)1 (rs5517), prostacyclin synthase gene (*PTGIS*) (rs5629) locus polymorphisms with susceptibility and degree of coronary artery disease for 250 patients with non ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). **Methods** Clinical data of 200 patients with coronary artery disease and 50 patients with normal coronary arteries were collected and genotyped by PCR and Sanger sequencing, respectively. Susceptibility of the three genotypes and mutual-combination genotypes associated with NSTE-ACS were analyzed by binary Logistic regression using case-control groupings. Gensini score and SYNTAX score were used to express the degree of coronary artery stenosis, and multiple linear regression was used to analyze the association between the mutual-combination genotypes and the severity of coronary artery disease.

Results In binary Logistic regression analysis, after adjusting for confounding factors such as age, LDL, and homocysteine, the genotypes associated with the risk of NSTE-ACS were ACE DD ($OR=4.335$, $95\%CI: 1.105-17.016$, $P=0.036$), KLK1 CC ($OR=3.152$, $95\%CI: 1.077-9.230$, $P=0.036$), and KLK1 TT& PTGIS TT ($OR=0.065$, $95\%CI: 0.006-0.752$, $P=0.029$). In multiple linear regression analysis, the combined genotype associated with Gensini score was ACE DD&KLK1 CC ($\beta=51.847$, $P=0.001$), and the combined genotype associated with SYNTAX score was ACE DD&KLK1 CC ($\beta=10.031$, $P=0.001$). **Conclusion** ACE I/D genotype and KLK1 (rs5517) genotype are associated with NSTE-ACS, and ACE DD genotype and KLK1 CC genotypes increase the risk of NSTE-ACS; KLK1 TT& PTGIS TT subtype may reduce the risk of NSTE-ACS patients of Han nationality in Shandong Province. ACE DD & KLK1 CC subtype is positively associated with the severity of coronary artery disease.

Key words: ACE insertion/deletion; Kallilrein gene 1; Prostacyclin synthase gene; Non ST segment elevation acute coronary syndrome; Single nucleotide polymorphism; Coronary artery stenosis

缺血性心血管疾病占全球致死疾病总数的31%,而脑卒中和心肌梗死占有缺血性血管性死亡的80%^[1]。与ST段抬高型急性心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者相比,非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(non ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS)患者通常有更多的合并症,包括心脏和非心脏疾病^[2]。

除了已知的冠心病危险因素^[3-5]外,环境和遗传因素对冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的发生亦有重要影响。全基因组关联研究已将大约60个遗传位点与冠状动脉风险联系起来^[6-7]。多项研究发现,ACE插入(insertion, I)/缺失(deletion, D)与冠心病发生有关,且基因型分布存在地区及人群差异^[8-9]。动物实验观察到激肽释放酶基因(kallilrein gene, KLK)可诱导心肌梗死后氧化应激的抑制,在心肌中输注激肽释放酶减轻了心肌梗死后大鼠的炎症反应并减少了氧化应激^[10]。同时前列环素合成酶基因(prostacyclin synthase gene, PTGIS)亦被认为是心血管疾病的候选基因^[11],PTGIS基因多态性与心肌梗死发生有关,是心血管疾病的危险基因^[11-12],地区及人群在遗传因素影响冠心病发生中具有一定差异。冠心病是多基因遗传病,且ACEI/ARB类药物在临床中应用广泛、疗效显著,因此影响CAD发生发展的往往是一些基础基因。

基于以上研究现状,本病例对照研究选择在山东籍汉族人群中进行,测定ACE I/D、KLK1(rs5517)和PTGIS(rs5629)基因型并将其两两联合后,通过Logistic回归分析探究与NSTE-ACS有关的易感因素和危险基因。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2022年9月至2023年11月于山东大学

齐鲁医院心内科病房住院治疗并行经皮冠状动脉造影的患者250例,病例组200例,其中男139例、女61例,65.00(58.00, 72.00)岁;对照组50例,其中男22例、女38例,58.50(52.00, 64.25)岁。纳入标准:①符合NSTE-ACS诊断标准^[2]且经冠状动脉造影显示至少有一支主要冠状动脉分支[左前降支(left anterior descending artery, LAD),左回旋支(left circumflex artery, LCX),右冠状动脉(right coronary artery, RCA)]狭窄 $\geq 75\%$ 或左主干管腔直径狭窄 $\geq 50\%$;②同期冠脉造影阴性为对照组;③年龄 > 18 岁。排除标准:①冠脉造影示各病变部位狭窄程度均 $< 75\%$;②发生STEMI;③既往行经皮冠状动脉支架植入术(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)治疗;④既往确诊恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液病、肝肾功能不全、感染性疾病;⑤无人组意愿;⑥非山东籍汉族人。所有受试者均已签署知情同意书,并通过山东大学齐鲁医院医学伦理委员会审批(KYYLL-202210-029-1)。

1.2 材料

1.2.1 主要实验耗材

人外周血淋巴细胞分离液由天津灏洋华科生物科技有限公司制造;DNA提取试剂盒(离心柱型)(缓冲液GA 15 mL,缓冲液GB 15 mL,缓冲液GD 13 mL,漂洗液PW 15 mL,洗脱缓冲液TE 15 mL,Proteinase K 1 mL,吸附柱CB3 50个,2 mL收集管50个)由天根生化科技(北京)有限公司制造;基因PCR引物由济南博尚生物技术有限公司合成并提供;测序试剂盒产品号:4337458。

1.2.2 主要实验设备

数字减影血管造影机(型号:FD20-1125mA,荷兰Philips公司);PBMC提取:高速冷冻离心机[赛默飞世尔科技(中国)有限公司];三用恒温水箱(型号:DK-420S,上海精宏实验设备有限公司)、微量紫外分光光度计[型号 NanoDrop OneC,

赛默飞世尔科技(中国)有限公司];PCR扩增仪(德国Eppendorp公司)、通用水平电泳槽[型号Wix-liteDNA,韦克斯科技(北京)有限公司]、超灵敏多功能成像系统[型号Chemi Doc Touch,美国Bio-Rad公司]、ABI3730XL测序仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]。

1.3 方法

1.3.1 资料收集

基线资料包括性别、年龄、身高、体质量、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、D-二聚体、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro BNP)、同型半胱氨酸、肝功[谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总蛋白(tlbumin, TLB)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)]、肾功[肌酐、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)]、血脂[总胆固醇(total Cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)]、心肌损伤标志物[肌酸激酶同工酶(creatinase-MB, CK-MB)、高敏肌钙蛋白I(high-sensitivity cardiac troponin I)]、甲状腺功能[游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)]。

1.3.2 冠状动脉造影

经皮冠状动脉造影由山东大学齐鲁医院2位及以上有丰富介入经验的专家完成并分析结果。通过查阅手术记录,对所有患者冠状动脉狭窄程度进行Gensini评分及SYNTAX评分。Gensini评分为所有病变冠脉狭窄程度评分总和。SYNTAX评分使用SYNTAX计算器软件计算。

1.3.3 ACE I/D基因型测定

通过查阅文献,借助引物设计网站 National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 查找 SNP 并进行引物设计,并用 BLAST: Basic Local Alignment Search Tool (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) 进行特异性检索。引物序列如下:正向引物 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT CT-3',反向引物 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'。取5 mL 外周血进行 PBMC 提取,借助 DNA 试剂盒提取基因组 DNA,通过 PCR 进行分型。具体如下:反应体

系包括 DEPC 水 16 L、2×Phanta Max Master Mix (Dye Plus) 25 L、上游引物(10 mol/L) 2 L、下游引物(10 mol/L) 2 L、DNA 模板 5 L;反应程序包括 95 °C 3 min、95 °C 15 s、58 °C 15 s、72 °C 60 s、72 °C 5 min,其中第二、三、四步重复 35 个循环;将扩增产物置于 1% 琼脂糖凝胶中,130 V 电泳 40 min,于多功能成像系统中拍照。并随机抽取 10% 样本量 PCR 产物进行基因序列测定。

1.3.4 KLK1(rs5517)、PTGIS(rs5629)基因型检测

DNA 提取及引物设计同 1.3.3。KLK1 引物序列如下:正向引物 5'-CAT TAC CAC GAG GAA CGG TGA-3',反向引物 5'-CCT GAC AGA GCC TGC TGA TAC-3'。PTGIS 引物序列如下:正向引物 5'-AGC CAG GCT GCC ACT CAG AT-3',反向引物 5'-GAA GAT GAA GAG GCT CAG AG-3'。使用相同体系及程序进行 PCR 扩增,通过 Sanger 测序及人工比对进行基因分型。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计学软件。分类资料用相对数(%)进行统计描述,选择 χ^2 检验进行显著性检验,当至少有 2 个 $n < 1$ 时用 Fisher 精确检验。采用 χ^2 检验分析基因型的 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。计量资料首先进行 Shapiro-Wilk ($S-W$) 正态性检验,符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两样本均数差异采用 t 检验;不符合正态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述,两样本采用 Mann-Whitney U 检验。计量资料采用 Pearson 相关性分析,等级资料采用 Spearman 秩次相关性分析。以有无 NSTE-ACS 为因变量,采用二分类 Logistic 回归调整混杂或可能混杂因素,分析与 NSTE-ACS 有关联的影响因素和易感基因,评价指标为 OR 及 95% CI 。冠状动脉病变严重程度分析分别以 Gensini 评分和 SYNTAX 评分为因变量,采用多元线性回归模型,分析与 NEST-ACS 患者冠状动脉病变严重程度有关的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(双侧)。

2 结果

2.1 基因型结果

2.1.1 ACE I/D 基因型结果

经多功能成像系统拍照后,仅有 1 条 490 bp 的条带为插入型纯合子(II型),有 490 bp 和 190 bp 两条条带为插入/缺失型杂合子(I D 型),仅有 1 条 190 bp 的条带记为缺失型纯合子(DD型),见图 1。测序结果见图 2,发现测序结果与上述分型结果一致。

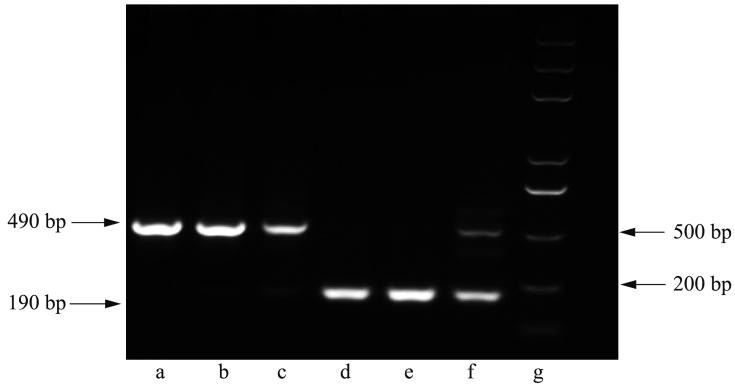


图1 琼脂糖凝胶电泳后的 ACE 基因型条带
条带 a、b、c 为纯合 II 型,条带 d、e 为纯合 DD 型,条带 f 为杂合 ID 型,g 为 DNA maker。

Figure 1 ACE genotype bands following agarose gel electrophoresis
Bands a, b, and c are pure type II, bands d and e are pure type DD, band f is heterozygous type ID, and g is DNA maker.

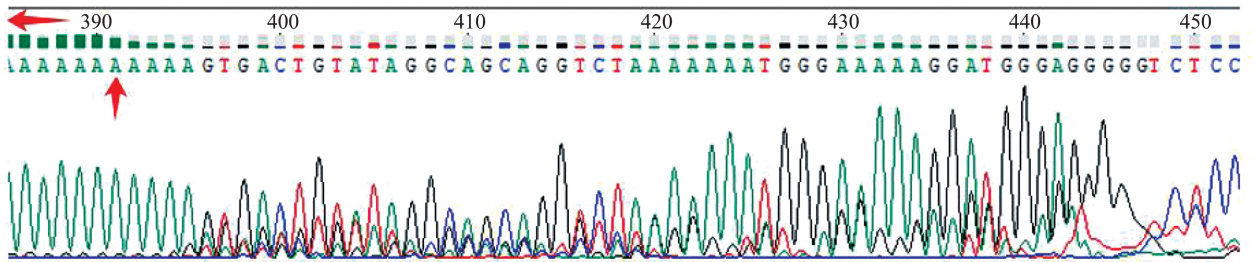


图2 ACE I/D 基因测序图,箭头所指为 ACE 插入片段的起始部位及方向

Figure 2 ACE I/D gene sequencing diagram, with the arrowheads pointing to the start site and direction of the ACE insertion fragment

2.1.2 *KLK1*(rs5517)、*PTGIS*(rs5629) 基因型结果
KLK1(rs5517) 分为突变型纯合子(CC)、杂合子(CT)、野生型纯合子(TT);*PTGIS*(rs5629) 分为

突变型纯合子(TT)、杂合子(TG)、野生型纯合子(GG)。见图3~4。

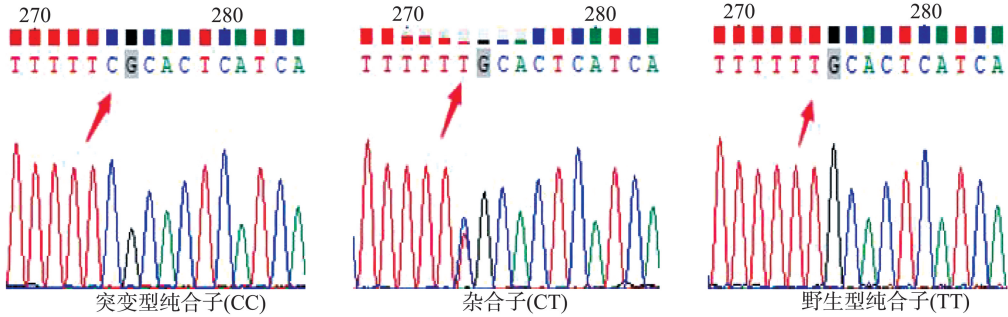


图3 *KLK1*(rs5517) 基因型
Figure 3 *KLK1*(rs5517) genotypes

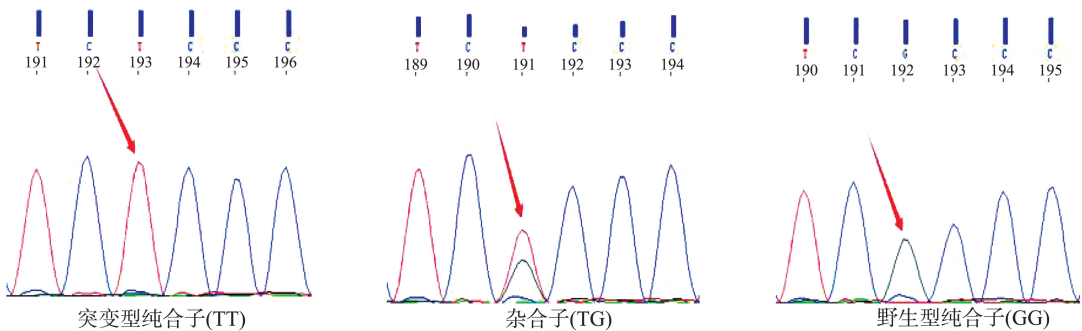


图4 *PTGIS*(rs5629) 基因型
Figure 4 *PTGIS*(rs5629) genotypes

2.2 临床基线资料比较

年龄($z = -4.284, P = 0.001$)、性别($\chi^2 = 11.345, P = 0.001$)、糖尿病($\chi^2 = 8.252, P = 0.004$)、eGFR($z = -3.992, P = 0.001$)、TC($z = -2.767, P = 0.006$)、HDL($z = -2.157, P = 0.031$)、LDL($z = -2.550, P =$

0.011)、同型半胱氨酸($z = -5.093, P = 0.001$)、hs-CTNI($z = -3.725, P = 0.001$)、HbA1c($z = -4.286, P = 0.001$)、NT-proBNP($z = -3.095, P = 0.002$)、D-二聚体($z = -2.376, P = 0.017$)、ESR($z = -2.337, P = 0.019$)

在两组间的差异有统计学意义。见表1。

表1 病例组和对照组基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between cases and controls

基线特征	病例组($n=200$)	对照组($n=50$)	$t/z/\chi^2$	P
年龄/岁	65.00(58.00,72.00)	58.50(52.00,64.25)	-4.284	0.001
男性	139(69.5)	22(44.0)	11.345	0.001
BMI	25.57(23.20,28.36)	27.14(24.74,29.32)	-1.961	0.050
高血压病	129(64.5)	26(52.0)	2.653	0.103
糖尿病	84(42.0)	10(20.0)	8.252	0.004
吸烟史	76(38.0)	12(24.0)	3.437	0.064
eGFR/(mL/min)	90.45(81.73,98.20)	98.55(90.85,101.93)	-3.992	0.001
ALT/(U/L)	19.00(14.00,27.00)	19.00(14.00,34.00)	-0.453	0.651
AST/(U/L)	19.00(15.25,24.00)	20.00(16.75,23.25)	-0.818	0.413
TLB/(g/L)	68.12±4.51	68.83±4.97	0.938	0.331
ALB/(g/L)	43.74±3.40	44.03±3.86	0.462	0.597
GLB/(d/L)	24.00(21.80,26.70)	24.50(22.20,27.58)	-0.614	0.539
TC/(mmol/L)	3.61(2.97,4.12)	4.02(3.36,4.56)	-2.767	0.006
HDL/(mmol/L)	1.07(0.94,1.23)	1.13(0.99,1.52)	-2.157	0.031
LDL/(mmol/L)	2.04(1.60,2.50)	2.28(1.93,2.87)	-2.550	0.011
TG/(mmol/L)	1.23(0.94,1.76)	1.23(0.91,1.55)	-0.540	0.589
同型半胱氨酸/(mol/L)	14.20(11.23,16.48)	10.50(8.70,13.45)	-5.093	0.001
CK-MB/(ng/mL)	1.20(0.90,1.70)	1.10(0.80,1.53)	-1.769	0.077
hs-CTNI/(ng/L)	4.80(3.12,9.37)	3.07(2.36,4.43)	-3.725	0.001
HbA1c/%	6.15(5.80,7.08)	5.80(5.50,6.10)	-4.286	0.001
NT-proBNP/(pg/mL)	82.21(34.63,257.08)	51.72(29.72,101.60)	-3.095	0.002
D-二聚体/(g/mL)	0.32(0.20,0.55)	0.25(0.18,0.33)	-2.376	0.017
FT3/(pmol/L)	4.68(4.24,5.05)	4.83(4.32,5.04)	-1.384	0.166
FT4/(pmol/L)	15.50(14.00,16.98)	16.05(14.08,17.70)	-0.881	0.378
TSH/(IU/mL)	1.84(1.12,2.65)	1.83(1.49,2.59)	-1.385	0.166
ESR/(mm/h)	15.50(6.00,27.00)	9.50(4.75,17.25)	-2.337	0.019

注:两组中特征数据的表示形式为 $n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$ 。

2.3 与 NSTEMI-ACS 危险性关联的易感基因分析

2.3.1 病例组和对照组 3 个基因型及相互联合基因型频率的比较

ACE I/D、KLK1 rs5517、PTGIS rs5629 基因型在两组间分布差异均有统计学意义($P = 0.024, P =$

$0.011, P = 0.039$)。分别将 ACE I/D 和 KLK1、KLK1 和 PTGIS 联合后均发现在两组间差异有统计学意义($P = 0.026, P = 0.005$); 而将 ACE I/D 和 PTGIS 联合后两组间差异无统计学意义。见表2。

表2 病例组和对照组基因型和联合基因型频率比较/ $n(\%)$

Table 2 Comparison of genotype and combined genotype frequencies between the cases and controls/ $n(\%)$

基因型	病例组($n=200$)	对照组($n=50$)	χ^2	P
ACE I/D			7.451	0.024
II	68(34.0)	22(44.0)		
ID	86(43.0)	25(50.0)		
DD	46(23.0)	3(6.0)		
KLK1 rs5517			9.105	0.011
TT	20(10.0)	13(26.0)		
CT	100(50.0)	22(44.0)		

续表

基因型	病例组 (n=200)	对照组 (n=50)	χ^2	P
CC	80(40.0)	15(30.0)		
PTGIS rs5629			6.496	0.039
TT	10(5.0)	7(14.0)		
GT	57(28.5)	17(34.0)		
GG	133(66.5)	26(52.0)		
ACE & KLK1 基因型			6.990	0.026
ACE DD & KLK1 CC	26(13.0)	1(2.0)		
ACE II & KLK1 TT	5(2.5)	3(6.0)		
ACE & KLK1 其他型	169(84.5)	46(92.0)		
KLK1 & PTGIS 基因型			9.527	0.005
KLK1 CC & PTGIS GG	53(26.5)	9(18.0)		
KLK1 TT & PTGIS TT	1(0.5)	4(8.0)		
KLK1 & PTGIS 其他型	146(73.0)	37(74.0)		

注:ACE & KLK1 其他型包括 ACE ID & KLK1 CC/CT/TT、ACE DD & KLK1 CT/TT、ACE II & KLK1 CC/CT; KLK1 & PTGIS 其他型包括 KLK1 CC & PTGIS TT/TG、KLK1 CT & PTGIS TT/TG/GG、KLK1 TT & PTGIS GG/TG。

2.3.2 3个基因型与NSTE-ACS危险性关联的回归分析

在调整年龄、LDL、同型半胱氨酸混杂因素后,相对于 ACE II 基因型,ACE DD 基因型与 NSTE-ACS 关联度为 $OR = 4.335$ (95% CI : 1.105 ~ 17.016,

$P = 0.036$);与 KLK1 TT 基因型比较,KLK1 CT 基因型 $OR = 3.117$ (95% CI : 1.090 ~ 8.910, $P = 0.034$), KLK1 CC 基因型 $OR = 3.152$ (95% CI : 1.077 ~ 9.230, $P = 0.036$)。未发现 PTGIS 基因型与 NSTE-ACS 有统计学意义的关联。见表 3。

表 3 3个基因型与 NSTE-ACS 危险性关联的回归分析

Table 3 Regression analysis of the association between three genotypes and the risk of NSTE-ACS

变量	β	标准误差	P	OR(95% CI)
常量	-6.151	1.624	0.001	
PTGIS 基因型				
PTGIS TG	0.869	0.702	0.215	2.385(0.603~9.438)
PTGIS GG	0.962	0.672	0.152	2.616(0.701~9.758)
ACE 基因型				
ACE ID	0.436	0.402	0.278	1.546(0.704~3.397)
ACE DD	1.467	0.698	0.036	4.335(1.105~17.016)
KLK1 基因型				
KLK1 CT	1.137	0.536	0.034	3.117(1.090~8.910)
KLK1 CC	1.148	0.548	0.036	3.152(1.077~9.230)
年龄	0.058	0.020	0.004	1.060(1.019~1.103)
LDL	-0.587	0.250	0.019	0.556(0.341~0.908)
同型半胱氨酸	0.239	0.060	<0.001	1.270(1.129~1.428)

2.3.3 联合基因型与NSTE-ACS危险性关联的回归分析

将年龄、LDL、同型半胱氨酸作为混杂因素纳入二元 Logistic 回归分析中,见表 4。发现 KLK1 TT & PTGIS TT 与 NSTE-ACS 危险性有关联, $OR = 0.065$

(95% CI : 0.006 ~ 0.752), $P = 0.029$,表明这两种基因型同时存在时可以降低山东汉族人患 NSTE-ACS 的危险性。未发现其他联合基因型与 ACS 发生的危险性有统计学意义的关联。见表 4。

表 4 联合基因型与 NSTE-ACS 危险性关联的回归分析

Table 4 Regression analysis of association between combined genotype and risk of NSTE-ACS

变量	β	标准误差	P	OR(95% CI)
常量	-4.197	1.414	0.003	
年龄	0.063	0.020	0.002	1.065(1.024~1.107)
LDL	-0.586	0.251	0.020	0.556(0.340~0.911)
同型半胱氨酸	0.235	0.061	0.001	1.265(1.123~1.426)

续表

变量	β	标准误差	<i>P</i>	OR(95%CI)
ACE&KLK1 联合基因型				
ACE DD & KLK1 CC	1.581	1.201	0.188	4.857(0.461~51.151)
ACE II & KLK1 TT	-1.114	0.921	0.227	0.328(0.054~1.997)
ACE & PTGIS 联合基因型				
ACE DD & PTGIS GG	0.449	0.757	0.553	1.567(0.355~6.914)
ACE II & PTGIS TT	-0.928	1.195	0.438	0.395(0.038~4.118)
KLK1 & PTGIS 联合基因型				
KLK1 CC & PTGIS GG	0.070	0.465	0.880	1.073(0.431~2.668)
KLK1 TT & PTGIS TT	-2.734	1.250	0.029	0.065(0.006~0.752)

2.4 Gensini 评分和 SYNTAX 评分与临床基线资料的相关性分析

糖尿病、年龄、HDL、CK-MB、hs-CTNI、HbA1c 及 NT-proBNP 与冠心病患者 Gensini 评分存在较弱相关;糖尿病、HDL、同型半胱氨酸、CK-MB、hs-CT-

NI、HbA1c、NT-proBNP 及 D-二聚体与 SYNTAX 评分存在较弱相关;ACE 基因型和 KLK1 基因型均与 Gensini 评分和 SYNTAX 评分存在相关性。未发现 PTGIS 基因型与 Gensini 评分和 SYNTAX 评分存在相关性。见表 5。

表 5 Gensini 评分和 SYNTAX 评分与临床基线资料的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between Gensini score and SYNTAX score and clinical baseline data

基线特征	数据	Gensini 评分	SYNTAX 评分
高血压病	129(64.5)	-0.042	-0.075
糖尿病	84(42.0)	-0.163*	-0.218**
吸烟史	76(38.0)	-0.036	-0.004
年龄/岁	65.00(58.00, 72.00)	0.144*	0.150
BMI	25.57(23.20, 28.36)	0.029	0.007
eGFR/(mL/min)	90.45(81.73, 98.20)	-0.117	-0.063
ALT/(U/L)	19.00(14.00, 27.00)	0.026	0.046
AST/(U/L)	19.00(15.25, 24.00)	0.028	0.050
TLB/(g/L)	68.12±4.51	-0.100	-0.069
ALB/(g/L)	43.74±3.40	-0.134	-0.128
GLB/(d/L)	24.00(21.80, 26.70)	0.080	0.081
TC/(mmol/L)	3.61(2.97, 4.12)	-0.103	-0.082
HDL/(mmol/L)	1.07(0.94, 1.23)	-0.155*	-0.162*
LDL/(mmol/L)	2.04(1.60, 2.50)	-0.065	-0.031
TG/(mmol/L)	1.23(0.94, 1.76)	0.030	-0.019
同型半胱氨酸/(mol/L)	14.20(11.23, 16.48)	0.111	0.149*
CK-MB/(ng/mL)	1.20(1.90, 1.70)	0.255***	0.296***
hs-CTNI/(ng/L)	4.80(3.12, 9.37)	0.286***	0.292***
HbA1c/%	6.15(5.80, 7.08)	0.236***	0.256***
NT-proBNP/(pg/mL)	82.21(34.63, 257.08)	0.247***	0.202**
D-二聚体/(g/mL)	0.32(0.20, 0.55)	0.106	0.142*
FT3/(pmol/L)	4.68(4.24, 5.06)	-0.119	-0.035
FT4/(pmol/L)	15.50(14.00, 16.98)	-0.095	-0.066
TSH/(IU/mL)	1.84(1.12, 2.65)	-0.066	-0.068
ESR/(mm/h)	15.50(6.00, 27.00)	0.075	0.078
ACE 基因型		0.438***	0.328***
KLK1 基因型		0.327***	0.254***
PTGIS 基因型		0.005	0.048

注:数据的表示形式为 $n(\%)$, $\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$;评分为 Spearman 等级相关系数; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

2.5 Gensini 评分和 SYNTAX 评分与 NSTE-ACS 冠脉病变严重程度的影响因素分析

以 Gensini 评分为因变量,将单因素分析中与之有相关性的指标及联合基因型作为自变量,纳入线性回归模型中。发现与 Gensini 评分呈负向关联

的因素为 HDL($\beta = -16.684, P = 0.036$),与 Gensini 评分呈正向关联的因素为 CK-MB($\beta = 3.908, P = 0.002$)、HbA1c($\beta = 5.852, P = 0.010$)、ACE DD 和 KLK1 CC 联合基因型($\beta = 51.847, P = 0.001$)。见表 6。

表 6 Gensini 评分联合基因型与冠状动脉病变严重程度的影响因素分析

Table 6 Analysis of influencing factors of Gensini score combined with genotype and severity of coronary artery disease

变量	β	标准错误	标准化 β	t	P	VIF
常量	4.462	20.692		0.216	0.830	
年龄	0.321	0.204	0.088	1.571	0.118	1.116
HDL	-16.684	7.891	-0.117	-2.114	0.036	1.096
CK-MB	3.908	1.224	0.178	3.194	0.002	1.113
HbA1c	5.852	2.236	0.144	2.617	0.010	1.087
ACE DD & KLK1 CC	51.847	6.953	0.519	7.457	0.001	1.735
ACE II & KLK1 TT	3.992	4.128	0.059	0.967	0.335	1.325
ACE DD & PTGIS GG	2.738	6.006	0.031	0.456	0.649	1.652
ACE II & PTGIS TT	2.894	13.020	0.012	0.222	0.824	1.054
KLK1 CC & PTGIS GG	8.102	4.441	0.107	1.824	0.070	1.219
KLK1 TT & PTGIS TT	38.331	25.423	0.081	1.508	0.133	1.020

注: $R^2 = 0.471, F = 16.851, DW = 1.824$ 。

以 SYNTAX 评分为因变量,将单因素分析中与之有相关性的指标、联合基因型及可能的混杂因素作为自变量,纳入线性回归模型中。发现与 SYNTAX 评分呈负向关联的因素为 HDL($\beta = -5.567, P = 0.043$),与 SYNTAX 评分呈正向关联

的因素为 CK-MB($\beta = 1.376, P = 0.001$)、HbA1c($\beta = 2.587, P = 0.001$)、同型半胱氨酸($\beta = 0.097, P = 0.030$)、TSH($\beta = 0.350, P = 0.024$)、ACE DD 和 KLK1 CC 联合基因型($\beta = 10.031, P = 0.001$)。见表 7。

表 7 SYNTAX 评分联合基因型与冠状动脉病变严重程度的影响因素分析

Table 7 Analysis of influencing factors of SYNTAX score combined with genotype and severity of coronary artery disease

变量	β	标准错误	标准化 β	t	P	VIF
常量	5.050	6.379		0.793	0.429	
HDL	-5.567	2.738	-0.125	-2.033	0.043	1.075
CK-MB	1.376	0.421	0.201	3.271	0.001	1.071
HbA1c	2.587	0.778	0.204	3.326	0.001	1.071
同型半胱氨酸	0.097	0.044	0.132	2.193	0.030	1.039
TSH	0.350	0.154	0.140	2.278	0.024	1.078
ACE DD & KLK1 CC	10.031	2.443	0.321	4.105	0.001	1.745
ACE II & KLK1 TT	0.402	1.443	0.019	0.279	0.781	1.320
ACE DD & PTGIS GG	2.727	2.110	0.099	1.292	0.198	1.661
ACE II & PTGIS TT	-0.250	4.604	-0.003	-0.054	0.957	1.074
KLK1 CC & PTGIS GG	2.018	1.557	0.085	1.296	0.197	1.221
KLK1 TT & PTGIS TT	-3.301	9.089	-0.022	-0.363	0.717	1.062

注: $R^2 = 0.340, F = 8.812, DW = 1.800$ 。

3 讨论

基于冠心病相关基因研究现状,我们推断冠心病潜在易患基因可能存在两个特点:①其易患基因应该在体内具有广泛的生物学调控作用,涉及到冠

心病发生发展的一种或多种病理生理机制;②具有协同或者拮抗作用的不同生理调控系统中,其调控基因不同基因型的联合模式,很可能具有 1+1>2 或者倍增的效应,从而形成若干个冠心病高危遗传人群的亚组。识别出这些亚组,无疑是揭开冠心病遗传学面纱的必由之路和必须进行的基础积累。

本研究发现, *ACE* 基因频率在病例-对照组间分布差异具有统计学意义,并在与 NSTEMI-ACS 危险性关联分析中发现, *ACE* DD 基因型与其有关联 ($OR = 4.335, 95\% CI: 1.105 \sim 17.016, P = 0.036$), 猜测 *ACE* DD 可能影响山东汉族人群冠心病的发生, 是导致冠状动脉粥样硬化的危险因素。一项 Meta 分析显示, *ACE* DD 基因型可能是中国汉族人群中 CAD 的较弱危险因素^[13]。另有研究证实, *ACE* I/D 基因变异在白种人群和日本人群心肌梗死发展中起作用^[14-15]。血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 活性的增加会使血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平升高, 临床研究表明急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者血清 Ang II 水平高于健康人^[16], 血清 ACE 水平高的顺序所对应的基因型为 DD>ID>II^[9,16]。高血压病、肥胖等作为冠心病危险因素, 其与 *ACE* 多态性或 RAS 基因多态性相关^[17], 从而可认为在冠心病发生中起到一定作用。Sahin 等^[18] 观察到对照组和冠心病患者组在 TC、TG、HDL 和 LDL 水平上有显著差异 ($P < 0.05$)。 *ACE* I/D 基因多态性和血清 ACE 水平可能与 CAD 的发展有关。本研究有类似发现。本研究还发现, *ACE* DD 基因型关联度分析中 95% CI 范围相对较宽, 此结果可能与潜在混杂因素影响有关。既往研究表明, *ACE* I/D 多态性与动脉硬化的发展存在关联^[19]。一项国外研究发现, 与 *ACE* II 或 ID 基因型相比, DD 基因型与较高的 Gensini 评分独立相关^[9]。本研究以 Gensini 评分和 SYNTAX 评分评估患者冠状动脉病变严重程度, 行多因素分析后发现, *ACE* DD & *KLK1* CC 亚型均与 Gensini 评分和 SYNTAX 评分呈正向相关, 可认为 *ACE* DD 与 *KLK1* CC 基因型同时存在时会促进冠状动脉病变进展。同时有研究表明, *KLK1* 基因多态性与冠心病发生有关^[20], 因此推测二者在山东汉族人群中对冠心病发展存在协同作用。虽然 *PTGIS* 基因亦被认为是候选基因, 但与 *ACE* 联合分析后未发现影响冠心病发生发展。然而, 受人群、地域和环境因素影响, 亦有研究得出相反的结论。Nouryazdan 等^[8] 研究发现, *ACE* I/D 多态性与动脉粥样硬化之间没有关系, *ACE* 基因的 I/D 多态性可能不是动脉粥样硬化发展的独立危险因素。亦有研究发现, STEMI 人群中 *ACE* I/D 多态性无明显差异^[21]。

激肽释放酶本身没有血管活性, 而是通过从血浆蛋白中释放激肽来发挥心脏保护作用。动物实验

表明, *KLK1* 可促进血管再生, 在动物模型中发挥治疗作用^[22]。然而有研究发现, 血浆 *KLK1* 水平及基因多态性与冠心病发生有关^[20]。血浆 *KLK1* 水平是 CAD 存在和程度的有效预测因子^[23]。血浆高水平 *KLK1* 及其基因多态性或 MI 发生有关^[16]。本研究在病例-对照中发现, *KLK1* 基因型构成比差异有统计学意义, *KLK1* CC 基因型与 NSTEMI-ACS 发生有关联 ($OR = 3.152, 95\% CI: 1.077 \sim 9.230, P = 0.036$)。因此我们认为 *KLK1* 或与冠心病的发生发展有关。吴永茂等^[24] 发现, 随着患者冠脉病变支数增多, *KLK1* 水平逐渐降低, SYNTAX-II 评分逐渐升高 ($P < 0.05$), 在多支病变组中, 血清 *KLK1* 水平与 SYNTAX-II 评分明显相关 ($P < 0.05$)。本研究将 *ACE* DD 与 *KLK1* CC 基因型联合后, 对这一点有所证实 ($\beta = 10.031, P < 0.001$)。

前列环素合成酶基因定位于人类染色体 20q13.11-13, 被认为是心血管疾病的候选基因, 它广泛分布于血管内皮细胞和平滑肌细胞中^[11]。有研究通过 PCR-限制性片段长度多态性发现 *PTGIS* C1117A 多态性与心肌梗死发生有关, CC 基因型是危险基因^[11]。一项在中国人群中的研究发现前列环素合成酶 rs5629 基因型在心肌梗死组比正常组更常见 ($P = 0.003$), CC 基因型可能是中国人心肌梗死的遗传标记^[25]。本研究发现, *PTGIS* 基因频率在病例组和对照组间差异有统计学意义, 且 GG 基因型在病例对照间存在差异, 表明在山东汉族人群中, *PTGIS* GG 基因型可能增加发生冠心病的风险。而在将 *KLK1* 和 *PTGIS* 联合后未发现 *PTGIS* GG 与 *KLK1* CC、*ACE* DD 对增加冠心病风险存在相互作用。亦没有发现 *PTGIS* 基因多态性与冠状动脉病变严重程度有关联。但本研究发现 *KLK1* TT & *PTGIS* TT 亚型与 NSTEMI-ACS 有负向关联。推测 *PTGIS* TT 基因型可能是汉族人群发生急性冠脉综合征的保护因素, 并与 *KLK1* TT 存在协同作用。但鉴于基因多态性在冠心病方面研究尚少, 此结果仍需进一步研究及验证。

综上所述, 本研究验证了 *ACE* I/D 基因型和 *KLK1* (rs5517) 基因型与 NSTEMI-ACS 有关联, *ACE* DD 基因型和 *KLK1* CC 基因型增加 NSTEMI-ACS 的危险性, *ACE* DD & *KLK1* CC 亚型与冠脉病变严重程度正向相关, 并发现 *KLK1* TT & *PTGIS* TT 亚型可能降低山东籍汉族人 NSTEMI-ACS 患病的危险性。然而, 本研究存在一定局限性, 样本量偏少可能会使

结果出现偶然性;另外病例组和对照组年龄、性别组间分布存在差异,不排除存在选择偏倚,以上均需要在后续研究中进一步改进。

参考文献:

- [1] Mocan O, Radulescu D, Buzdugan E, et al. Association between M235T-AGT and I/D-ACE polymorphisms and carotid atheromatosis in hypertensive patients: a cross-sectional study[J]. *In Vivo*, 2020, 34(5): 2811-2819.
- [2] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228.
- [3] Ghazali H, Gammoudi M, Yahmadi A, et al. Acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation in the emergency department: epidemiology, clinical features and prognosis[J]. *Tunis Med*, 2017, 95(12): 229-235.
- [4] Liu RF, Xu FX, Zhou YJ, et al. The characteristics of risk factors in Chinese young women with acute coronary syndrome[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 290. doi:10.1186/s12872-020-01577-z.
- [5] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(13): 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
- [6] Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(6): 331-344.
- [7] Tian JW, Hu SY, Wang F, et al. PPARG, AGTR1, CXCL16 and LGALS2 polymorphisms are correlated with the risk for coronary heart disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 3138-3143.
- [8] Nouryazdan N, Adibhesami G, Birjandi M, et al. Study of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, enzyme activity and oxidized low density lipoprotein in Western Iranians with atherosclerosis: a case-control study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 184. doi:10.1186/S12872-019-1158-4.
- [9] Tran DC, Le LHG, Thai TT, et al. Association between ACE I/D genetic polymorphism and the severity of coronary artery disease in Vietnamese patients with acute myocardial infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1091612. doi:10.3389/fcvm.2023.1091612.
- [10] da Silva GA, Atum ALB, de Matos LP, et al. Sexual dimorphism in the expression of cardiac and hippocampal renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems in offspring from mice exposed to alcohol during gestation[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 541. doi:10.3390/antiox12030541.
- [11] Nakayama T, Soma M, Saito S, et al. Association of a novel single nucleotide polymorphism of the prostacyclin synthase gene with myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2002, 143(5): 797-801.
- [12] Lemaitre RN, Rice K, Marcianti K, et al. Variation in eicosanoid genes, non-fatal myocardial infarction and ischemic stroke[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): e58-e63.
- [13] Zhang YJ, Yang T, Zhou WJ, et al. A meta-analysis on the association of genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and coronary artery disease in the Chinese population[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2019, 65(6): 923-929.
- [14] Gao M, Tang HQ, Zheng XD, et al. Association analysis of GWAS and candidate gene loci in a Chinese population with coronary heart disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7497-7506.
- [15] Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and 5-year mortality in survivors of acute myocardial infarction: a report from the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(3): 190-196.
- [16] Dai SH, Li JF, Feng JB, et al. Association of serum levels of AngII, KLK1, and ACE/KLK1 polymorphisms with acute myocardial infarction induced by coronary artery stenosis[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016, 17(2): 1470320316655037. doi:10.1177/1470320316655037.
- [17] 张静. RAS 基因多态性与肥胖相关性的研究进展[J]. *海南医学*, 2023, 34(6): 889-893.
ZHANG Jing. Research progress on the correlation between RAS gene polymorphism and obesity[J]. *Hainan Medical Journal*, 2023, 34(6): 889-893.
- [18] Sahin S, Ceyhan K, Benli I, et al. Traditional risk factors and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in coronary artery disease[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 2063-2068.
- [19] Susilo H, Pikir BS, Thaha M, et al. The effect of angiotensin converting enzyme (ACE) I/D polymorphism on atherosclerotic cardiovascular disease and cardiovascular mortality risk in non-hemodialyzed chronic kidney disease: the mediating role of plasma ACE level[J]. *Genes*,

- 2022, 13(7): 1121. doi:10.3390/genes13071121.
- [20] Dai SH, Ding M, Liang N, et al. Associations of ACE I/D polymorphism with the levels of ACE, kallikrein, angiotensin II and interleukin-6 in STEMI patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19719. doi:10.1038/s41598-019-56263-8.
- [21] Moorthy N, Saligrama Ramegowda K, Jain S, et al. Role of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) gene polymorphism and ACE activity in predicting outcome after acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2021, 32: 100701. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100701.
- [22] Fu SS, Li FJ, Wang YY, et al. Kallikrein gene-modified EPCs induce angiogenesis in rats with ischemic hindlimb and correlate with integrin $\alpha\beta 3$ expression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73035. doi:10.1371/journal.pone.0073035.
- [23] Zhang Q, Ran X, Wang DW. Relation of plasma tissue kallikrein levels to presence and severity of coronary artery disease in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91780. doi:10.1371/journal.pone.0091780.
- [24] 吴永茂, 李泽荣, 朱深政. 血清 KLK1、RBP4 及 SYNTAX-11 评分预测血运重建后 STEMI 患者预后的临床价值[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(2): 217-220.
- WU Yongmao, LI Zerong, ZHU Shenzheng. Clinical value of serum KLK1 and RBP4 and SYNTAX-11 score in predicting the prognosis of STEMI after revascularization[J]. *China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine*, 2022, 17(2): 217-220.
- [25] Xiang X, Ma YT, Fu ZY, et al. Haplotype analysis of the CYP8A1 gene associated with myocardial infarction[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009, 15(5): 574-580.
- (编辑:相峰)
- (上接第9页)
- [21] 罗庭, 周小雁, 罗平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 ANGPTL3 与炎症激活、糖脂代谢紊乱的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(10): 1251-1254.
- LUO Ting, ZHOU Xiaoyan, LUO Ping, et al. Correlation between serum ANGPTL3 and inflammatory activation and glucose and lipid metabolism disorders in patients with acute coronary syndrome[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2020, 12(10): 1251-1254.
- [22] 蓝依婷, 陆兆华. 血管生成素样因子-7 在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病防治知识*, 2022, 12(14): 91-94.
- LAN Yiting, LU Zhaohua. Research progress of angiopoietin-like factor-7 in cardiovascular diseases[J]. *Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease*, 2022, 12(14): 91-94.
- [23] Leentjens M, Alterki A, Abu-Farha M, et al. Increased plasma ANGPTL7 levels with increased obstructive sleep apnea severity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 922425. doi: 10.3389/fendo.2022.922425. eCollection 2022.
- [24] Qian T, Wang K, Cui J, et al. Angiopoietin-like protein 7 promotes an inflammatory phenotype in RAW264.7 macrophages through the P38 MAPK signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3): 974-985.
- [25] 刘岩, 张曼, 姜朝阳, 等. LncRNA-HOTAIR 调控 H3K27me3 影响巨噬细胞迁移的机制[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(6): 1-9.
- [26] Procyk G, Grodzka O, Procyk M, et al. MicroRNAs in myocarditis-review of the preclinical in vivo trials[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2723.
- [27] Beňačka R, Szabóová D, Gul'ašová Z, et al. Non-coding RNAs in human cancer and other diseases: overview of the diagnostic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16213.
- [28] Chen X, Yang Y, Sun J, et al. LncRNA HCG11 represses ovarian cancer cell growth via AKT signaling pathway[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(3): 796-805.
- [29] 陈煜. PTEN 与动脉粥样硬化[J]. *临床与病理杂志*, 2023, 43(4): 836-841.
- CHEN YU. PTEN and atherosclerosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2023, 43(4): 836-841.
- (编辑:徐苗蓁)