

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.13.011

利用数据库解析高原红细胞增多症与肺动脉高压基因表达差异的关联性*

申杨磊,方龙伟,央 拉,多吉卓玛,巴桑卓玛[△]
西藏大学高原健康科学研究中心,西藏拉萨 850000

摘要:目的 利用数据库解析高原红细胞增多症(HAPC)与肺动脉高压(PH)基因表达差异的关联性。
方法 在 GEO 数据库中对两种疾病的人类数据集进行检索,利用 DAVID 数据库进行基因的富集分析和功能注释,并进行基因本体(GO)分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析、基因富集(GSEA)分析。
结果 对 GSE29977 数据集标准化后进行富集分析,得到 1 627 个差异基因,校正后符合筛选阈值的基因有 396 个,其中 188 个上调基因和 208 个下调基因。对 GSE53408 数据集标准化后进行富集分析,得到 3 455 个基因,校正后符合筛选阈值的基因有 791 个,其中 695 个上调基因和 96 个下调基因。对两个数据集共同差异基因进行重叠后获得 138 个共同差异基因,将差异基因与校正后得到的 11 个差异基因分别进行 GO 分析、KEGG 分析、GSEA 分析。生物学过程差异基因主要富集在:中胚层形态生成、初级胚层形成、原肠胚形成;细胞成分差异基因主要富集在:黏附连接、细胞与细胞连接、蛋白酶体调控颗粒碱基亚复合物、主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类蛋白复合物、复杂炎性体等;分子功能差异基因主要富集在:激活转录因子、MHC Ⅱ类受体活性、UDP 葡萄糖基转移酶活性、腺苷脱氨酶活性、磷酸酪氨酸残基结合、半胱氨酸型内肽酶活性参与凋亡信号通路、胰岛素样生长因子Ⅰ结合等。该次分析结果与人类 PH 疾病所有基因重合的基因有 60 个,与 PH 高度相关的基因有血管紧张素转换酶、微小 RNA、SMAD 通路蛋白、纤维母细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子。校正后获得的 11 个差异基因与之重合的有 5 个相同基因:FGF18、人类白细胞抗原 DQB1、AT 结合基序锌指蛋白 1、基质金属蛋白酶 8、H 因子。
结论 目前关于 HAPC 与 PH 分子机制的研究较少,现有数据分析发现 HAPC 与 PH 间具有一些高度相关的差异基因,也呈现出各自疾病所具有的一些特殊基因表达,提示进行更多相关研究和功能验证的必要性。

关键词:高原红细胞增多症; 肺动脉高压; GEO 数据库; DAVID 数据库
中图法分类号:R543.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)13-1872-06

Analysis on relationship between high altitude polycythemia and gene expression
difference of pulmonary hypertension by using database*

SHEN Yanglei, FANG Longwei, YANG La, DUOJI Zhuoma, BASANG Zhuoma[△]
Plateau Health Science Research Center, Tibet University, Lhasa, Tibet 850000, China

Abstract: Objective To use the database to analyze the relationship between high altitude polycythemia (HAPC) and gene expression difference of pulmonary hypertension (PH). **Methods** The human data sets for these two diseases were retrieved in the GEO database. The gene enrichment analysis and functional annotation were performed by using DAVID database, and the the gene ontology (GO) analysis, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis and GSEA analysis were performed. **Results** The enrichment analysis was performed after the GSE29977 data set standardization, 1 627 differential genes were obtained, there were 396 genes conforming to the threshold value after correction, in which there were 188 up-regulated genes and 208 down-regulated genes. The enrichment analysis was performed after the GSE53408 data set standardization, 3 455 genes were obtained, there were 791 genes conforming to the screening threshold value after correction, including 695 up-regulated genes and 96 down-regulated genes. A total of 138 common differential genes were obtained by overlapping common differential genes in two data sets. The GO, KEGG and GSEA analyses were performed on the differential genes and the 11 differential genes obtained after correction. The differentially expressed genes in biological processes were mainly enriched in mesoderm morphogenesis, pri-

* 基金项目:西藏自治区第一批重点科技计划项目(08080002);西藏大学校级培育项目(ZDTSJH19-08);中央财政支持地方高校改革发展专项资金项目(藏财教指[2019]1号、藏财教指[2018]54号、藏财科教指[2020]79号);巴桑卓玛教授名师工作坊项目(藏财预指[2021]1号);巴桑卓玛学科领军人才项目(00060695/003)。

作者简介:申杨磊,男,在读硕士研究生,主要从事高原医学研究。 [△] 通信作者, E-mail:1207452530@qq.com。

mary germ layer formation and gastrulation. The differentially expressed genes in cell component were mainly enriched in adhesion junction, cell-cell junction, proteasome regulatory granule alkali subunit complex, MHC II protein complex, complex inflammatory body, etc. The genes with differential molecular functions were mainly enriched in activating transcription factor, MHC class II receptor activity, UDP glucosyltransferase activity, adenosine deaminase activity, phosphotyrosine residue binding, cysteine endopeptidase activity participating in apoptosis signaling pathway, insulin-like growth factor I binding, etc. This analysis results showed that 60 genes overlapped with all the genes of human PH diseases, and the genes highly correlated with PH included angiotensin converting enzyme, microRNA, SMAD pathway protein, fibroblast growth factor (FGF) and platelet-derived growth factor. Among the 11 differential genes obtained after correction, five identical genes overlapped with them: FGF18, human leukocyte antigen DQB1, AT-binding motif zinc finger protein 1, matrix metalloproteinase 8 and H factor. **Conclusion** At present, there are few studies on the molecular mechanism of HAPC and PH. The existing data analysis finds that there are some highly correlated differentially genes between HAPC and PH and also show some specific gene expressions of the respective diseases, suggesting the necessity for conducting more relevant studies and functional verification.

Key words: high altitude polycythemia; pulmonary hypertension; GEO database; DAVID database

高原红细胞增多症(HAPC)是高原地区常见的慢性高原病之一,其主要特征为红细胞过度增生,表现为血红蛋白浓度显著增加,其病变多呈慢性过程,后期常伴有全身多系统、器官、组织不同程度损害^[1]。

根据世界卫生组织的分类,肺动脉高压(PH)可分为动脉型 PH、左心疾病所致 PH、肺脏疾病和(或)低氧所致 PH、慢性血栓和(或)栓塞性 PH、多种未明机制所致 PH 5 类^[2]。其中高原肺动脉高压(HAPH)属于第 3 类,是由于高原低氧环境,肺换气代偿性增加、血细胞比容升高、血管收缩引起的一种慢性高原病^[3],与 HAPC 一样,也是非常典型的危害高原人群健康的疾病,而且现有研究表明,HAPC 与 PH 间存在共同的病理特征:(1)红细胞与血红蛋白增加;(2)肺泡壁明显增厚,纤维增粗,弥散功能下降;(3)肺动脉压力变化与红细胞过度增生有关。HAPC 的主要表现为红细胞与血红蛋白异常增加,对 PH 的文献查阅结果同样发现红细胞与血红蛋白增加,而红细胞与血红蛋白异常增加可对机体心、肺、肾等脏器功能造成损伤。此外,还有学者通过研究过度表达人类促红细胞生成素(EPO)的转基因小鼠,分析小鼠血液中红细胞增生情况与肺动脉压力的变化,发现 PH 的发生与红细胞过度增生有直接关系^[4-5]。有学者研究发现,HAPC 患者肺泡壁明显增厚和纤维增粗,使肺泡间质弥散功能下降,红细胞的过度增加使肺动脉压力明显升高^[6-8]。以上相关研究均表明 HAPC 与 PH 间具有相同的发病特征。但目前检索到的 HAPC 与 PH 两种疾病间的相关性研究较少,因此利用生物信息学工具对两种疾病的相关数据进行检索,筛选出共同的差异基因和信号通路,但因目前数据库中关于 HAPH 相关基因的数据太少,本文就 HAPC 与 PH 的基因差异进行比较和分析,旨在为进一步探讨 HAPC 与 PH 之间发病机制的异同及关联提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源 使用 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)对以人类为研究样本的 HAPC 与 PH 基因数据进行检索,获取 GSE29977^[9]、GSE53408^[10]、GSE703^[11]、GSE113439^[12] 4 个数据集,对其研究选择的样本与研究方法进行筛选、排除后保留 GSE29977 与 GSE53408 数据集。GSE29977 芯片属于 GPL570 平台[(HG-U133_Plus_2) Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array]基因芯片,共包括 10 个样本,其中 5 例 HAPC 患者、5 例健康对照者;GSE53408 芯片属于 GPL6244 平台[(HuGene-1_0-st) Affymetrix Human Gene 1.0ST Array transcript (gene) version]基因芯片,共包括 23 例样本,其中 12 例 PH 患者与 11 例健康对照者。

1.2 差异基因筛选 通过 R 语言对数据集进行均一化处理后,使用 Limma 包^[13]对数据中的差异基因进行筛选,然后在筛选结果基础上使用 Bonferroni 法对 *P* 值进行校正,GSE29977 数据集校正后 *P* 值应 < 0.01;GSE53408 数据集校正后 *P* 值应 < 0.004 54;差异基因的筛选标准应满足校正后 *P* 值且满足 $\log_2|FC| > 1$ 。得到两个数据集中符合标准的差异基因,再绘制韦恩图进行重叠筛选,得到两个数据集中共同的差异基因。

1.3 基因本体(GO)分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析、基因富集(GSEA)分析 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)是具有多种生物数据和分析工具的软件,可对目的数据进行富集分析,并提供注释信息。本研究通过 DAVID 数据库对筛选得到的共同差异基因进行 GO 分析、KEGG 富集分析和功能注释,筛选条件为 *P* < 0.05。GO 分析结果由 3 个部分构成:生物学过程(BP)、分子功能(MF)及细胞成分(CC)。GSEA 分析是将所有基因纳入研究再筛选出差异显著的富集通路,筛选条件为 *P* < 0.05。

1.4 GeneCards 分析 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)包括了多种生物的基因数据和大量疾病相关基因,该数据库对相关基因进行细致的分类,可以查阅到基因分布的组织、作用途径和与疾病相关度的得分。故利用 GeneCards 数据库对筛选到的差异基因进行检索,观察差异基因是否与相关疾病的致病基因相符、在人体组织中的分布是否与疾病相关。

2 结 果

2.1 HAPC 与 PH 基因筛选 GSE29977 数据集标准化后进行富集分析,对富集出的差异基因进行筛选,得到 1 627 个差异基因(815 个上调基因,812 个下调基因),校正后符合筛选阈值($P < 0.01$; $\log_2 |FC| > 1$)的基因有 396 个,其中 188 个上调基因和 208 个下调基因。GSE53408 数据集标准化后进行富集分析,筛选得到 3 455 个基因(695 个上调基因,2 760 个下调基因),校正后符合筛选阈值($P < 0.004 54$; $\log_2 |FC| > 1$)的基因有 791 个,其中 695 个上调基因和 96 个下调基因。将两个数据集转换为一致的基因 ID 并排除其中无名称基因,对剩余基因使用维恩图进行重叠筛选,共得到 138 个共同差异基因,校正后共同的差异基因有 11 个,分别为内皮细胞黏附分子(ESAM)、成纤维细胞生长因子 18(FGF18)、主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类人类白细胞抗原 DQB1(HLA-DQB1)、同源异构体 A7(HOXA7)、POZ/BTB 和 AT 结合基序锌指蛋白 1(PATZ1)、整合素亚基 B4

(ITGB4)、甲基硫核糖-1-磷酸异构酶(MRI1)、基质金属肽酶 8(MMP8)、Caspase12、10 号染色体开放阅读框 25(C10orf25)、H 因子(CFH)。

2.2 GO 分析及 KEGG 分析 对 138 个差异基因进行功能注释,然后进行 GO 分析以及 KEGG 分析。校正前,BP 差异基因主要富集在:中胚层形态生成、初级胚层形成、原肠胚形成;CC 差异基因主要富集在:黏附连接、细胞与细胞连接、蛋白酶体调控颗粒碱基亚复合物、间质矩阵、宿主细胞内部分等;MF 差异基因主要富集在:激活转录因子、MHC Ⅱ类受体活性、UDP 葡萄糖基转移酶活性、腺苷脱氨酶活性、磷酸酪氨酸残基结合等。KEGG 分析提示差异基因主要富集在:内质网蛋白质加工、细胞外基质(ECM)受体相互作用、金黄色葡萄球菌感染、半胱氨酸和蛋氨酸代谢等。

先对校正后的 11 个差异基因进行功能注释,然后进行 GO 分析及 KEGG 分析。BP 差异基因主要富集在初级胚层形成、原肠胚形成,CC 差异基因主要富集在 MHC Ⅱ类蛋白复合物、复杂炎性体、核膜,MF 差异基因主要富集在 MHC Ⅱ类受体活性、半胱氨酸型内肽酶活性参与凋亡信号通路、胰岛素样生长因子 I 结合等。KEGG 分析提示差异基因主要富集在金黄色葡萄球菌感染、细胞黏附分子、肌动蛋白细胞骨架的调节。见图 1~4。

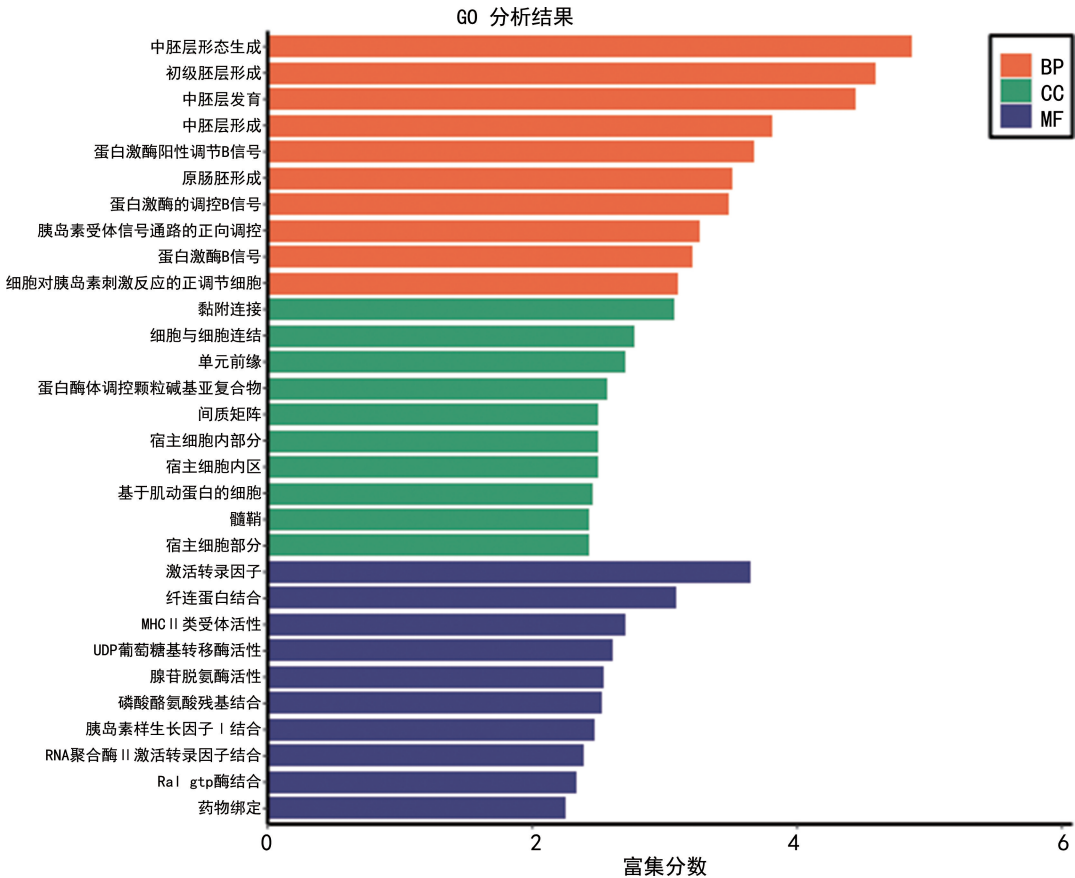


图 1 校正前差异基因 GO 分析结果

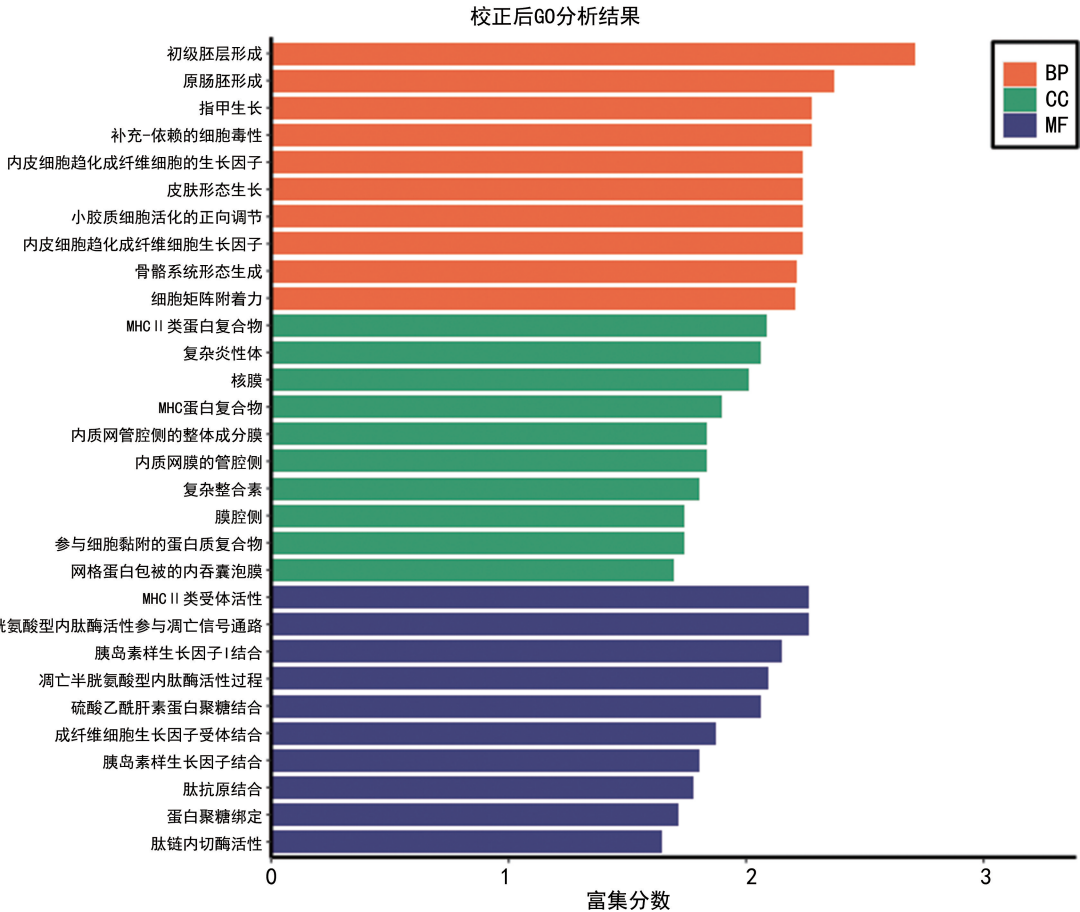


图 2 校正后差异基因 GO 分析结果

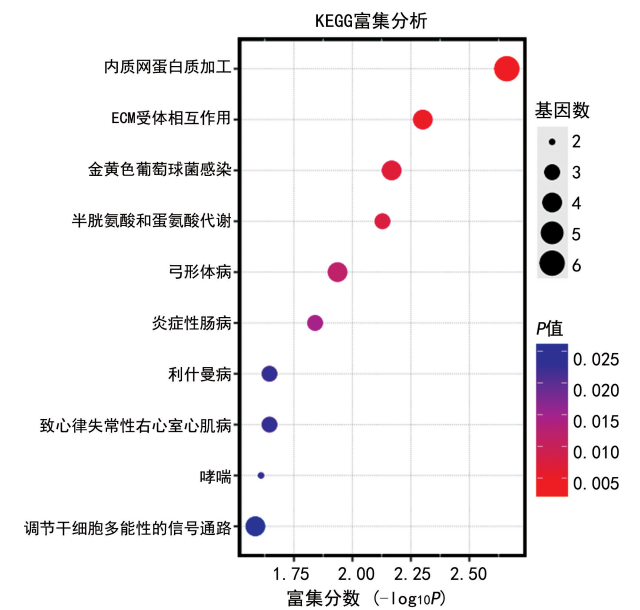


图 3 校正前差异基因 KEGG 分析结果

2.3 GSEA 分析 由于得到的数据集差异基因较少,进一步使用 GSEA 分析对差异基因附近的通路进行分析,探索 HAPC 与 PH 的共同性。GSE53408 数据集的 GSEA 分析结果显示只有两个通路具有显著差异。细胞周期信号通路具有最高标准化富集得分 [NES,NES=2.236 2, $P<0.000 1$,错误发现的比率

(FDR)<0.014],其次为卵母细胞减数分裂通路 (NES = 2.014 0, $P<0.001 2$,FDR<0.027)。GSE29977 数据集的 GSEA 分析结果并未发现两种疾病间共同的信号通路,需要在未来进行进一步研究分析。见表 1。

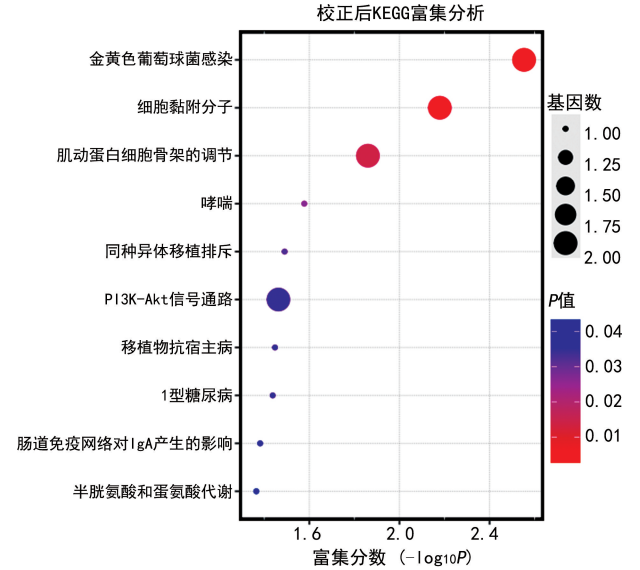


图 4 校正后差异基因 KEGG 分析结果

2.4 GeneCards 分析 通过 GeneCards 网站对筛选出的 138 个共同差异基因和校正后得到的 11 个差异基因数据进行分析。对未校正前筛选到的 131 个(有

7 个基因数据库未能识别)共同差异基因检索结果显示,差异基因在人体多个组织均有表达,由于 PH 属于心血管系统疾病(或循环系统疾病),故对心血管系统疾病的分类进行检索分析,结果显示与这 131 个共同差异基因相关的疾病中包含 PH。对筛选到的 138 个差异基因与人类 PH 所有相关基因进行比对,结果显示相同的基因有 60 个,与 PH 高度相关的基因有血管紧张素转换酶(ACE)、微小 RNA、SMAD 通路蛋白(SMAD)、纤维母细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)。

对校正后的 11 个差异基因进行对比,显示有 5 个相同基因: FGF18、HLA-DQB1、PATZ1、MMP8、CFH。结果在疾病分类中未查阅到 PH。对校正后 11 个差异基因进行检索,结果显示其中 4 个基因在肺部高表达,包括 ESAM、FGF18、HLA-DQB1、PATZ1。PATZ1 主要表达于肺茎支气管中;ESAM 表达于肺血管内皮细胞表面;HLA-DQB1 表达在肺、血液、呼吸道上皮细胞表面、支气管中部。对相关疾病的分析结果显示,高血压分类与 PH 相关性评分较高(相关性得分为 34.1),故推测 HAPC 与 PH 间可能存在相关性。

表 1 GSEA 分析筛选 GSE29977 数据集差异富集的信号通路

KEGG 通路	NES	P	FDR
Fcγ 受体信号通路	0.45	0.001	0.019
利氏曼虫感染	0.44	0.001	0.026
系统性红斑狼疮	0.42	0.001	0.021
移植物抗宿主疾病	0.52	0.002	0.020
自身免疫性甲状腺疾病	0.46	0.001	0.056
1 型糖尿病	0.47	0.001	0.048
同种异体移植排斥	0.49	0.002	0.044
致病性大肠埃希菌感染	0.44	0.001	0.039
哮喘	0.51	0.009	0.049
α-亚麻酸代谢	0.54	0.011	0.082
血管平滑肌收缩	0.35	0.002	0.129
Fcε RI 信号通路	0.37	0.002	0.125
氧化磷酸化	0.34	0.001	0.126
醚脂代谢	0.42	0.037	0.222
幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导	0.35	0.016	0.225

注:GSE53408 的 GSEA 分析只有两条通路符合筛选标准,故在文中进行描述。

3 讨 论

通过知网和 Pubmed 两个数据库对本次筛选出的相关基因进行检索,发现与本次筛选结果相同的基因有 ACE、PDGF、HLA-DQB1。研究表明,ACE 是

肾素-血管紧张素系统产生,具有强烈的血管收缩作用。机体在低氧环境下促使 ACE 产生且受低氧诱导因子(HIF)调控,傅薇^[14]研究表明 HAPC 患者骨髓单个核细胞、骨髓液、血液及骨髓的 ACE 水平均增高,证明 ACE 是 HAPC 的发生机制之一,同时 ACE 的同素体 ACE2 广泛分布在心、肾、肺等器官,在肺中分布于 I 型肺泡上皮细胞、II 型肺泡上皮细胞、支气管上皮细胞、巨噬细胞、肺血管内皮细胞、平滑肌细胞。相关研究表明 ACE 可以促进血管紧张素 2(Ang II)产生,Ang II 可以诱发肺血管内平滑肌细胞迁移,刺激炎症因子、转化生长因子-β(TGF-β)产生,诱导肺实质细胞凋亡,Ang II 还可进一步促进血管收缩及平滑肌细胞生长迁移,加重 PH 发生^[15]。查阅现有 PDGF 相关研究结果显示,PDGF 家族包括 PDGFA、PDGFB、PDGFC、PDGFD 等。PDGF 具有趋化、收缩血管、促进分裂作用,参与磷酸酯酶激活与前列腺素代谢。殷玉娟等^[16]研究显示,HAPC 患者血小板活化,PDGF 表达升高,血栓形成使得血液成分和血流状态改变^[17],可以使 HAPC 患者血氧饱和度下降 10%^[18],加重血管细胞损伤,促使血栓形成增加,故 PDGF 是 HAPC 的发病原因之一。彭虹艳^[19]研究发现,PDGF 可以在有氧环境下促进主动脉血管平滑肌细胞糖酵解增强,PDGF 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路上调 HIF-1α,使得丙酮酸脱氢酶(PDH)磷酸化活性下降,产生肺动脉平滑肌 Warburg 效应,使得肺动脉平滑肌异常增殖、肺动脉重构,证明 PDGF 在 PH 的发生过程中发挥重要作用。检索现有与人类白细胞抗原系统(HLA)相关文献,结果显示其具有高度基因多态性,其中 DQA1 和 DQB1 具有多种免疫学功能,且已有研究表明 HLA 除与免疫系统疾病相关外,还与呼吸系统、消化系统、心血管系统疾病存在相关性^[20]。青格乐图等^[21]对青海地区 HAPC 患者人类白细胞抗原 DQA1(HLA-DQA1)和 HLA-DQB1 的 6 个等位基因与健康对照者进行对比,结果发现 HLA-DQB1 与肺动脉高压的发生密切相关^[22]。通过对已有文献进行查阅,与本次分析筛选到的差异基因进行对比,结果显示有多个已验证的疾病相关基因,其余未验证的差异基因需在未来进行实验验证。

本研究还存在以下不足:(1)在 GEO 数据库中检索到的研究样本较少;(2)GeneCards 在线数据库分析结果与目前已有的基因研究结果相符的数据较少;(3)GSEA 分析结果未发现共同的信号通路,需进一步进行分析研究;(4)本研究仅是对 GEO 数据库中已有的相关研究数据进行分析研究,需要进行实验验证。

综上所述,本研究为 HAPC 与 PH 的相关研究提

供了思路和研究方向,下一步可对筛选的差异基因进一步分析,并进行功能验证进而探索不同的 PH 类型与 HAPC 的相关性。

参考文献

[1] 杨振中,刘林峰,张烁,等.高原红细胞增多症致多脏器功能损害一例[J]. 西藏医药,2022,43(5):156-157.

[2] THENAPPAN T,ORMISTON M L,RYAN J J,et al. Pulmonary arterial hypertension:pathogenesis and clinical management[J]. BMJ,2018,362(8161):79-80.

[3] MIRRAKHIMOV A E,STROHL K P. High-altitude pulmonary hypertension:an update on disease pathogenesis and management[J]. Open Cardiovasc Med J,2016,10:19-27.

[4] VEITH C,SCHERMULY R T,BRANDES R P,et al. Molecular mechanisms of hypoxia-inducible factor-induced pulmonary arterial smooth muscle cell alterations in pulmonary hypertension[J]. J Physiol,2016,594(5):1167-1677.

[5] 杜发茂. 高原肺动脉高压大鼠重返平原肺、骨髓微血管密度变化[D]. 西宁:青海大学,2012.

[6] DUNHAM-SNARY K J,WU D,SYKES E A,et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction:from molecular mechanisms to medicine[J]. Chest,2017,151(1):181-192.

[7] 解力,谢慎威. 慢性高原病与高原肺动脉高压在心脏超声、血常规与血生化等指标的差异研究[J]. 西南军医,2020,22(4):322-325.

[8] HAASE V H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors[J]. Blood Rev,2013,27(1):41-53.

[9] JIANG C,LIU F,LUO Y,et al. Gene expression profiling of high altitude polycythemia in Han Chinese migrating to the Qinghai-Tibetan plateau[J]. Mol Med Rep,2012,5(1):287-293.

[10] ZHAO Y,PENG J,LU C,et al. Metabolomic heterogeneity of pulmonary arterial hypertension[J]. PLoS One,2014,9(2):e88727.

[11] BULL T M,COLDREN C D,MOORE M,et al. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med,2004,170(8):911-919.

[12] MURA M,CECCHINI M J,JOSEPH M,et al. Osteopon-

tin lung gene expression is a marker of disease severity in pulmonary arterial hypertension[J]. Respirology,2019,24(11):1104-1110.

[13] RITCHIE M E,PHIPSON B,WU D,et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res,2015,43(7):e47.

[14] 傅薇. 慢性高原病患者骨髓造血组织局部 ACE-Ang II-AT1 轴主要成分表达水平研究[D]. 西宁:青海大学,2013.

[15] 王俊贤,马倍,刘珍君,等. 过表达 ACE2 基因的骨髓间充质干细胞对肺动脉高压大鼠的干预作用[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(4):396-402.

[16] 殷玉娟,耿惠,冀林华,等. 高原红细胞增多症患者 PDGF TXA2 表达与血小板参数及凝血指标的关系[J]. 安徽医学,2021,42(12):1351-1354.

[17] 颜金花,李占全,冀林华,等. 慢性高原病血清血管生成因子的变化[J]. 中国应用生理学杂志,2009,25(4):457-460.

[18] DONNALLY C J,VAKHARIA A M,SHEU J I,et al. High altitude is an independent risk factor for developing a pulmonary embolism, but not a deep vein thrombosis following a 1- to 2-level lumbar fusion[J]. Global Spine J,2019,9(7):729-734.

[19] 彭虹艳. PDGF 通过 PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α 途径增强 Warburg 效应促进肺动脉血管平滑肌细胞增殖[D]. 衡阳:南华大学,2017.

[20] DOUROUDIS K,TARASSI K,ATHANASSIADES T,et al. HLA alleles as predisposal factors for postmenopausal osteoporosis in a Greek population[J]. Tissue Antigens,2007,69(6):592-596.

[21] 青格乐图,耿排力,吕同德,等. HLA-DQA1、-DQB1 基因多态性与高原红细胞增多症的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志,2009,25(3):240-242.

[22] YOON S H,OH H B,KIM H K,et al. Association of HLA class II genes with idiopathic pulmonary arterial hypertension in Koreans[J]. Lung,2007,185(3):145-149.

(收稿日期:2022-09-20 修回日期:2023-04-18)