

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.09.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1850.020\(2024-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1850.020(2024-03-28))

基于孟德尔随机化的类风湿性关节炎及其血清抗体水平与子痫前期的因果关系分析*

缪嘉燕,钱雅婷,王一泉,薛璇[△]

(南京医科大学附属妇产医院/南京市妇幼保健院妇产科,南京 210004)

[摘要] **目的** 基于孟德尔随机化(MR)探究类风湿性关节炎(RA)及其血清抗体水平与子痫前期(PE)的遗传因果关系。**方法** 筛选显著差异的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量,应用以逆方差加权法(IVW)为主要分析方法的 5 种 MR 分析方法综合评估 RA 及其血清抗体水平与 PE 的因果关系。使用 MR-Egger 截距法、MR-多效性残差和异常值法、Cochrane's Q 检验评估 SNP 的水平多效性和异质性,使用留一法评估单个 SNP 对 MR 结果的影响。**结果** IVW 分析结果表明 RA($OR=1.098,95\%CI:1.036\sim 1.164,P=0.002$)和血清抗体阳性 RA($OR=1.088,95\%CI:1.026\sim 1.153,P=0.005$)是 PE 的危险因素,而血清抗体阴性 RA($OR=1.036,95\%CI:0.971\sim 1.104,P=0.282$)与 PE 之间不存在明显的因果关系。3 种暴露因素的 MR 分析中使用的 SNPs 均未发现明显的水平多效性和异质性。rs34434863 在 RA、血清抗体阳性 RA 与 PE 的因果关系中发挥决定性作用。**结论** 基于 MR 分析得出,RA、血清抗体阳性 RA 与 PE 之间存在明显的正向因果关系,而血清抗体阴性 RA 与 PE 之间不存在明显的因果关系。

[关键词] 类风湿性关节炎;血清学抗体;子痫前期;孟德尔随机化;因果关系

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)09-1289-06

Analysis on causal relationship between rheumatoid arthritis and its serological antibodies levels with pre-eclampsia based on Mendelian randomization*

MIAO Jiayan, QIAN Yating, WANG Yixiao, XUE Xuan[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Hospital of Nanjing Medical University/
Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital, Nanjing, Jiangsu 210004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the genetic causal relationship between rheumatoid arthritis (RA) and its serological antibody levels with pre-eclampsia (PE) based on Mendelian randomization (MR). **Methods** Single nucleotide polymorphism (SNP) with significant differences were screened as instrumental variables, and the five MR analytic method with the inverse variance weighting (IVW) as the main analytical method were applied to comprehensively assess the causal relationship between RA, serum antibody levels and PE. The MR-Egger intercept method, MR pleiotropy residual and outlier (MR-PRESSO) method, Cochrane's Q-test were applied to explore the horizontal pleiotropy and heterogeneity of SNP, and the leave-one-out method was used to explore the effect of individual SNPs on MR results. **Results** The IVW result indicated that RA ($OR=1.098,95\%CI:1.036\sim 1.164,P=0.002$) and seropositive RA ($OR=1.088,95\%CI:1.026\sim 1.153,P=0.005$) were the PE risk factors, whereas seronegative RA ($OR=1.036,95\%CI:0.971\sim 1.104,P=0.282$) did not have a significant causal relationship with PE. No significant level pleiotropy or heterogeneity was found in the SNPs used in MR analyses of the 3 exposure factors. rs34434863 played a decisive role in the causal relationship of RA and seropositive RA with PE. **Conclusion** Based on MR analysis, there is a significant positive causal relationship between RA and seropositive RA with PE, whereas there was no significant causal relationship between seronegative RA and PE.

[Key words] rheumatoid arthritis; serological antibodies; pre-eclampsia; Mendelian randomization; causal relationship

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是妊娠 20 周后出现的新发高血压,伴有蛋白尿或终末器官损伤^[1]。PE 导致 3%~5% 的妊娠复杂化,每年全球至少 42 000 名孕产妇死于 PE^[2]。目前尚无针对 PE 的治疗方法,对 PE 的干预主要集中在预防、及时诊断和分层管理上。因此,对影响 PE 的危险因素进行探究尤为重要。

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种进行性的慢性、全身炎症性的自身免疫性疾病,主要影响滑膜关节和邻近组织,包括骨、肌肉和肌腱^[3]。现有的证据表明 RA 与包括 PE 在内的多种不良妊娠结局相关^[4]。RA 合并妊娠时,孕妇的 PE 发生率明显升高^[5-6]。类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和抗瓜氨酸蛋白抗体(anti-citrulline protein antibody, ACPA)存在时表明 RA 活动度更高、关节破坏更广泛,以及具有更显著的关节外表现^[7]。有研究表明 RA 疾病活动度可能与不良妊娠结局相关^[8],但目前尚缺乏 RA 疾病活动度对 PE 影响的证据。

由于妊娠并发症、种族差异、反向因果关系、选择偏倚和其他潜在偏倚等研究缺陷,观察性研究并不能充分、直接地反映 RA 与 PE 之间的因果关系^[9]。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析是一种通过筛选工具变量(instrumental variable, IV)探究暴露因素与结局因素之间的因果关系的分析方法^[10],被广泛用于探究临床因素与疾病之间的因果关系^[11]。遗传变异具有随机性,因而 MR 分析可以通过减少潜在的混杂因素的影响,从遗传角度分析暴露因素与结果因素之间的相关性,以提供可靠的分析结果^[12]。因此,本研究进行两样本 MR 分析以充分评估 RA 及其血清抗体水平与 PE 之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入的全部全基因组关联研究(genome-wide study, GWAS)数据的人口学信息来源于 Risteys R5 网站(<https://r5.risteys.finngen.fi/>)。暴露和结局的 GWAS 数据集均来自数据库 IEU Open GWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。RA 的诊断符合国际疾病分类-10(international classification of diseases 10, ICD-10):M05/M06;血清抗体阳性 RA 的诊断符合 ICD-10:M05;血清抗体阴性 RA 的诊断符合 ICD-10:M060。RA 的 GWAS ID 为 finn-b-M13_RHEUMA,本研究纳入了 6 236 例患者和 147 221 例对照者(欧洲人群);血清抗体阳性 RA、血清抗体阴

性 RA 的 GWAS ID 分别为 finn-b-RHEUMA_SE-ROPOS、finn-b-RHEUMA_SERONEG。PE 的诊断符合 ICD-10:O14,汇总数据来自芬兰数据库,包含 3 556 例患者和 114 735 例对照者。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

MR 分析设计中,分别将 RA、血清抗体阳性 RA 和血清抗体阴性 RA 作为暴露因素,PE 作为结局因素,探究 RA 与 PE 的因果关系。用于 MR 分析的所有 IV 都必须满足 3 项假设以保证 MR 分析结果的准确性:IV 应与 RA、血清抗体阳性 RA 和血清抗体阴性 RA 直接相关;IV 与 RA、血清抗体阳性 RA、血清抗体阴性 RA 及 PE 相关的任何混杂因素无关;IV 仅能通过 RA、血清抗体阳性 RA 和血清抗体阴性 RA 影响 PE,见图 1。

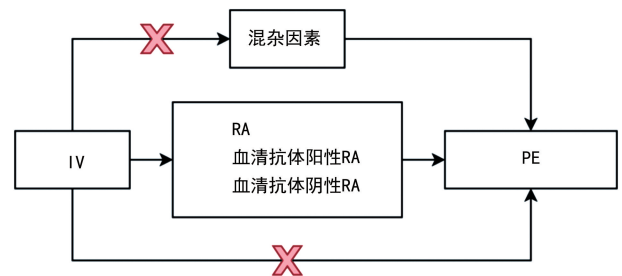


图 1 MR 分析设计的有向无环图

1.2.2 IV 筛选和 MR 分析

在筛选 IV 用于 MR 分析时,设置筛选阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$,连锁不平衡系数 r^2 为 0.001,区域宽度为 10 000 kb。全部 IV 均需要计算其 F 统计量以评估其工具强度, $F > 10$ 表明所选 IV 的强度能够在后续的 MR 分析中具有足够的估计效果,不存在弱工具变量偏倚。不满足 $F > 10$ 的 IV 被排除。 F 统计量计算公式为:

$$F = R_2(N-2)/(1-R_2) \quad (1)$$

R_2 : IV 对应的暴露方差; N : GWAS 数据样本量^[13]。最后根据等位基因和等位基因频率,去除或者调整具有不一致等位基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)来协调暴露和结局的 SNP,以确保具有相应的等位基因。

IV 与混杂因素的关系使用 PhenoScanner (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>)^[14]检索,设置检索阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$ 以评估 IV 是否受混杂因素影响,受混杂因素影响的 IV 被排除。

1.3 统计学处理

以逆方差加权法 (inverse-variance weighting, IVW) 作为 MR 分析的主要评估方法, 联合 MR-Egger、加权中位数、简单模型和加权模型 4 种 MR 方法综合评估其结果的稳健性^[15]。通过 MR-Egger 截距法和 MR-多效性残差和异常值 (MR-PRESSO) 法检验水平多效性。Cochrane's Q 统计量用于计算各 IV 的异质性。留一法用于确定单个 IV 是否对 MR 结果产生决定性影响。本研究使用 R4.2.0 完成, 使用 "TwoSampleMR" 和 "MR-PRESSO" 包。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IV 筛选情况

IV 筛选过程见表 1。

2.2 MR 分析

基于 IVW 分析结果表明, RA ($OR = 1.098, 95\% CI: 1.036 \sim 1.164, P = 0.002$) 和血清抗体阳性 RA ($OR = 1.088, 95\% CI: 1.026 \sim 1.153, P = 0.005$) 与

PE 之间有明显的正向因果关系, 见表 2。血清抗体阴性 RA ($OR = 1.036, 95\% CI: 0.971 \sim 1.104, P = 0.282$) 与 PE 之间没有明显的因果关系。MR-Egger、加权中位数、简单模型和加权模型表明, RA 和血清抗体阳性 RA 与 PE 的因果关系稳定, 但血清抗体阴性 RA 和 PE 的因果关系不稳定。

2.3 SNP 的水平多效性检验

MR-Egger 截距法和 MR-PRESSO 分析显示, 3 种暴露因素与 PE 因果关系的 MR 分析中不存在明显的水平多效性, 见表 3、图 2。

2.4 异质性检验

Cochrane's Q 检验表明 3 种暴露因素的 MR 分析中未发现明显的异质性, 见表 3。留一法显示, 在 RA 和血清抗体阳性 RA 的 MR 分析中, rs34434863 对 MR 分析结果的影响明显。但血清抗体阴性 RA 的 MR 分析中未见明显影响 MR 分析结果的 SNP, 见图 3。

表 1 IV 筛选情况 (n)

暴露因素	SNP 数量	排除因素				纳入 IV 数量
		连锁不平衡	回文序列	混杂因素	$F < 10$	
RA	14 610	14 597	0	4	0	9
血清抗体阳性 RA	13 729	13 716	2	3	0	8
血清抗体阴性 RA	4 500	4 493	1	1	0	5

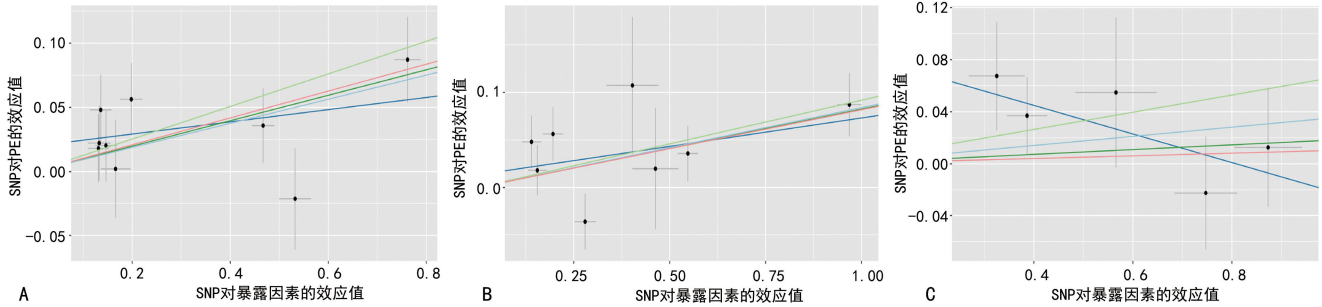
表 2 MR 分析结果

暴露因素	工具变量数量	方法	β	SE	OR	95%CI	P
RA	9	IVW	0.094	0.030	1.098	1.036~1.164	0.002
	9	MR-Egger	0.047	0.049	1.049	0.953~1.154	0.364
	9	加权中位数	0.099	0.037	1.104	1.026~1.188	0.008
	9	简单模型	0.127	0.063	1.135	1.003~1.284	0.079
	9	加权模型	0.104	0.037	1.110	1.031~1.195	0.024
血清抗体阳性 RA	8	IVW	0.084	0.030	1.088	1.026~1.153	0.005
	8	MR-Egger	0.060	0.052	1.062	0.959~1.175	0.292
	8	加权中位数	0.082	0.029	1.086	1.027~1.149	0.004
	8	简单模型	0.092	0.061	1.096	0.973~1.235	0.176
	8	加权模型	0.082	0.029	1.085	1.026~1.148	0.024
血清抗体阴性 RA	5	IVW	0.035	0.033	1.036	0.971~1.104	0.282
	5	MR-Egger	-0.110	0.088	0.896	0.754~1.065	0.301
	5	加权中位数	0.018	0.040	1.018	0.942~1.101	0.648
	5	简单模型	0.066	0.055	1.068	0.959~1.191	0.298
	5	加权模型	0.010	0.045	1.010	0.925~1.103	0.831

表 3 SNP 的水平多效性和异质性检验分析

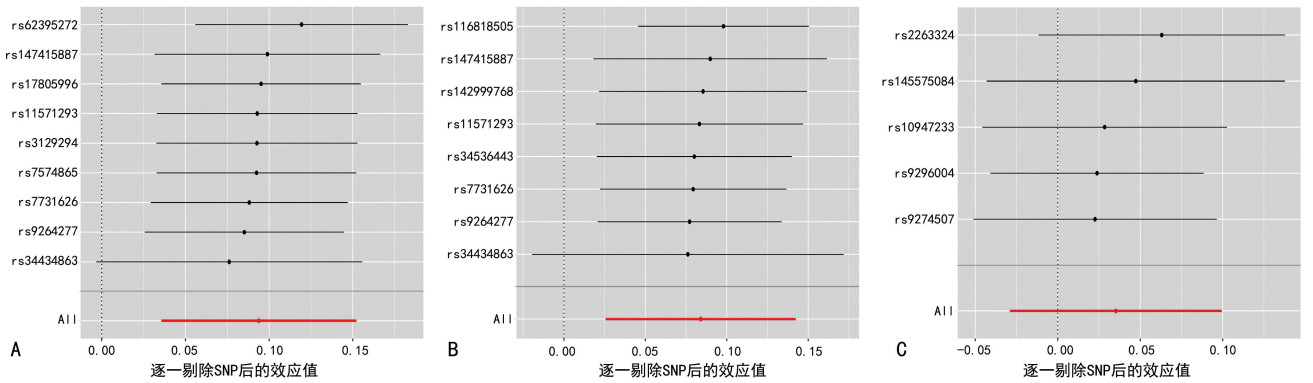
暴露因素	MR-Egger 截距法	MR-PRESSO		Cochrane's Q	
		MR 分析	P	MR-Egger	IVW
RA	0.272	原始工具变量 水平多效性校正	0.011	0.550	0.501
血清抗体阳性 RA	0.577	原始工具变量 水平多效性校正	0.027	0.188	0.235
血清抗体阴性 RA	0.176	原始工具变量 水平多效性校正	0.682	0.779	0.379

MR分析
 IVW 加权中位数
 MR Egger 加权模型
 简单模型



A: RA; B: 血清抗体阳性 RA; C: 血清抗体阴性 RA。

图 2 3 种暴露因素的 MR-Egger 截距法结果



A: RA; B: 血清抗体阳性 RA; C: 血清抗体阴性 RA。

图 3 3 种暴露因素的留一法分析结果

3 讨 论

已有 MR 分析发现 RA 和 PE 之间存在明显的正向因果关系 ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.09, P < 0.05$)^[16], 但血清抗体水平是否介导 RA 与 PE 的因果关系尚不明确。本研究首次对 RA、血清抗体阳性 RA 及血清抗体阴性 RA 与 PE 的因果关系进行了全面探究。结果表明, RA 和血清抗体阳性 RA 与 PE 之间存在明显的正向因果关系, 而血清抗体阴性 RA 和 PE 之间不存在因果关系。

一项纳入 10 951 184 名受试者的 meta 分析表明, 患有 RA 的孕妇比未患 RA 的孕妇更容易发生 PE ($OR = 1.66, 95\% CI: 1.52 \sim 1.80, P < 0.001$)^[5]。

本研究结果不仅支持上述结论, 而且发现血清抗体水平在 RA 和 PE 的因果关系中可能发挥重要作用。

关于 RA 导致 PE 风险升高的机制研究较少, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1、IL-6 可能在 RA 和 PE 的关系中发挥重要作用^[16]。在 RA 患者中, 抗体渗透到关节间隙, 其中 RF 是一种 IgM 抗体, 可攻击 Fc 结构域中的转化 IgG 抗体; ACPA 是另一种抗体, 可以损伤瓜氨酸蛋白^[17]。RF 和 ACPA 产生的免疫复合物在关节腔滑液中堆积, 刺激补体系统, 进而通过酶级联反应促进关节炎症和损伤。慢性炎症引起的血管生成或关节内新血管发育会导致更多炎性细胞迁移至关节腔中^[18]。TNF- α 、IL-1、IL-6 等

炎性因子分泌后不仅会在关节腔中发挥炎症调节作用,而且可进入循环^[17,19]。TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎性因子的升高可能是 RA 介导 PE 发生的关键。

PE 发生的关键机制包括内皮细胞功能障碍、螺旋动脉重塑受损和滋养细胞侵袭力不足等^[20]。免疫失调和炎症也是导致胎盘和肾功能障碍的重要因素,与孕产妇的血压升高相关^[20-21]。炎性因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 在 PE 循环中显著升高^[22-24]。TNF- α 的升高可导致内皮细胞功能障碍,增加了血管阻力^[25-26]。此外,TNF- α 对滋养层细胞凋亡的影响也可能是其介导 PE 发生的重要机制^[27]。TNF- α 和 IL-6 还可通过减少一氧化氮的产生和增加内皮素-1 的生成而引起内皮功能障碍。妊娠大鼠长期注射 TNF- α 或 IL-6 会明显升高血压,损害肾脏血流动力学,并刺激抗血管紧张素 II 1 型受体自身抗体的产生,而 TNF- α 和 IL-6 注射未妊娠大鼠时并不能产生上述病理改变^[28]。IL-1 的升高会促进辅助性 T 细胞(helper T cell 17, Th17)细胞分化^[29],Th17 细胞具有促炎作用,并可分泌包括 IL-17 内的多种细胞因子^[30]。IL-17 可破坏内皮一氧化氮合酶的生成,引起血管张力增加^[31]和血压升高^[32]。基于上述机制,血清抗体导致的炎性因子分泌增多可能是介导 RA 和 PE 因果关系的关键。

本研究 MR 分析结果表明,RA 和血清抗体阳性 RA 与 PE 存在明显的正向因果关系,而血清抗体阴性 RA 与 PE 之间不存在明显的因果关系。对于 RA,尤其是血清抗体阳性 RA 的育龄期女性,应警惕其孕期 PE 的发生。本研究也存在一定的不足:研究人群均为欧洲人群,其结论是否适用于亚洲人群尚不可知;MR Egger、加权中位数、简单模型和加权模型的分析结果与 IVW 结果并非完全一致,这可能与 SNP 潜在的水平多效性相关。

参考文献

- [1] CHAPPELL L C, CLUVER C A, KINGDOM J, et al. Pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10297): 341-354.
- [2] SAY L, CHOU D, GEMMILL A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2 (6): e323-333.
- [3] RUFINO A T, FREITAS M, PROENÇA C, et al. Rheumatoid arthritis molecular targets and their importance to flavonoid-based therapy [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44 (2): 497-538.
- [4] SECHER A E P, GRANATH F, GLINTBORG B, et al. Risk of pre-eclampsia and impact of disease activity and antirheumatic treatment in women with rheumatoid arthritis, axial spondylarthritis and psoriatic arthritis: a collaborative matched cohort study from Sweden and Denmark [J]. *RMD Open*, 2022, 8 (2): e002445.
- [5] TIAN L, ZHANG Z, MAO Y, et al. Association between pregnant women with rheumatoid arthritis and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (26): e34131.
- [6] SIM B L, DANIEL R S, HONG S S, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Rheumatol*, 2023, 29 (1): 36-42.
- [7] BOBIRĂ A, SIMIONESCU A A, MUȘETE-SCU A E, et al. Outcomes of prospectively followed pregnancies in rheumatoid arthritis: a multicenter study from Romania [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13 (2): 359.
- [8] CHATZIDIONYSIOU K, HETLAND M L, FRISELL T, et al. Opportunities and challenges for real-world studies on chronic inflammatory joint diseases through data enrichment and collaboration between national registers: the Nordic example [J]. *RMD Open*, 2018, 4 (1): e000655.
- [9] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. *Stat Med*, 2008, 27 (8): 1133-1163.
- [10] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [11] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318 (19): 1925-1926.
- [12] RICHMOND R C, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: concepts and scope [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12 (1): a040501.
- [13] PAPANIMITRIOU N, DIMOU N, TSILIDIS K K, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 597.

- [14] STALEY J R, BLACKSHAW J, KAMAT M A, et al. PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations [J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(20): 3207-3209.
- [15] 张郑, 谭景蓝, 罗庆华. 基于孟德尔随机化的 DHA 水平与 ADHD 的关系研究 [J]. *重庆医学*, 2024, 53(8): 1151-1156.
- [16] ZHANG D, HU Y, GUO W, et al. Mendelian randomization study reveals a causal relationship between rheumatoid arthritis and risk for pre-eclampsia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1080980.
- [17] SHARMA U R, NEDIYEDATH RATHNAKARAN A, RAJ B P P, et al. The positive effect of pregnancy in rheumatoid arthritis and the use of medications for the management of rheumatoid arthritis during pregnancy [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(4): 987-1000.
- [18] DÍAZ-GONZÁLEZ F, HERNÁNDEZHERNÁNDEZ M V. Rheumatoid arthritis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 161(12): 533-542.
- [19] KIKYO N. Circadian regulation of macrophages and osteoclasts in rheumatoid arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12307.
- [20] POSSOMATO-VIEIRA J S, KHALIL R A. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia [J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 77: 361-431.
- [21] GELDENHUYS J, ROSSOUW T M, LOMBARDO H A, et al. Disruption in the regulation of immune responses in the placental subtype of pre-eclampsia [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1659.
- [22] MADAZLI R, AYDIN S, ULUDAG S, et al. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003, 82(9): 797-802.
- [23] SZARKA A, RIGÓ J J R, LÁZÁR L, et al. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array [J]. *BMC Immunol*, 2010, 11: 59.
- [24] AGGARWAL R, JAIN A K, MITTAL P, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(4): e22834.
- [25] ENKHMAA D, WALL D, MEHTA P K, et al. Preeclampsia and vascular function: a window to future cardiovascular disease risk [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2016, 25(3): 284-291.
- [26] CERDEIRA A S, AGRAWAL S, STAFF A C, et al. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? [J]. *BJOG*, 2018, 125(11): 1389-1395.
- [27] REISTER F, FRANK H G, KINGDOM J C, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endothelial trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women [J]. *Lab Invest*, 2001, 81(8): 1143-1152.
- [28] LAMARCA B D, RYAN M J, GILBERT J S, et al. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2007, 9(6): 480-485.
- [29] DEER E, HERROCK O, CAMPBELL N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(4): 257-270.
- [30] SINGH R P, HASAN S, SHARMA S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(12): 1174-1181.
- [31] NGUYEN H, CHIASSON V L, CHATTERJEE P, et al. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(4): 696-704.
- [32] DINH Q N, DRUMMOND G R, SOBEY C G, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 406960.

(收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2023-12-28)

(编辑: 成卓)