

- cy outcomes of 1 492 fetuses with congenital heart disease: role of multidisciplinary-joint consultation in prenatal diagnosis [J]. Scientific Reports, 2020, 10 (1): 7564.
- [3] Jicinska H, Vlasin P, Jicinsky M, et al. Does first-trimester screening modify the natural history of congenital heart disease? analysis of outcome of regional cardiac screening at 2 different time periods [J]. Circulation, 2017, 135 (11): 1045-1055.
- [4] Lloyd D, Pushparajah K, Simpson J M, et al. Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre cohort study [J]. The Lancet, 2019, 393 (10181): 1619-1627.
- [5] Yagel S, Cohen S M, Messing B. First and early second trimester fetal heart screening [J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2007, 19 (2): 183-190.
- [6] 中华医学会胸心血管外科学分会, 中华医学会小儿外科学分会心胸外科学组, 国家心血管病中心先天性心脏病专业委员会, 等. 中国心脏出生缺陷围产期诊断和临床评估处置专家共识 [J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39 (3): 163-170.
- [7] Salomon L J, Alfirevic Z, Bilardo C M, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan published correction appears in Ultrasound Obstet Gynecol [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41 (1): 102-113.
- [8] Ye B, Wu Y, Chen J, et al. The diagnostic value of the early extended fetal heart examination at 13 to 14 weeks gestational age in a high-risk population [J]. Translational pediatrics, 2021, 10 (11): 2907-2920.
- [9] Hutchinson D, McBrien A, Howley L, et al. First-trimester fetal echocardiography: identification of cardiac structures for screening from 6 to 13 weeks' gestational age. [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2017, 30 (8): 763-772.
- [10] Huhta J C. First-trimester screening for congenital heart disease [J]. Current opinion in cardiology, 2016, 31 (1): 72-77.

• 临床研究 •

子宫内膜异位症在位内膜中自噬相关基因及 ceRNA 网络的作用

福建省妇幼保健院 福建医科大学妇产临床医学院 (福州 350001) 王贞娜 姜雯雯 王真红 张华乐

【摘要】 目的 通过筛选子宫内膜异位症在位内膜中的自噬相关基因, 明晰竞争性内源性 RNA (ceRNA) 网络在子宫内膜异位症中的作用。方法 从 GEO 数据库和 Human Autophagy Database 数据库分别获取子宫内膜异位症数据集和自噬相关基因列表, 查找自噬相关基因, 通过预测和相关性筛选 miRNA 和 lncRNA 并构建 ceRNA 网络。验证筛选得到的关键基因在其他子宫内膜异位症在位内膜数据集的表达及诊断效能。结果 子宫内膜异位症在位内膜中有 39 个自噬相关基因存在表达差异, 通过 PPI 查找到 7 个关键基因, 功能富集在巨自噬、线粒体自噬和激活转录因子等, 信号通路主要涉及 E2F、FOXO、DNA 损伤修复、FAS 信号通路、PI3K/Akt/mTOR 等。构建 11 个 ceRNA 调控网络, 包括 4 个 mRNA (CASP3、HIF1A、CDKN1A、RPS6KB1)、7 个 miRNA (hsa-let-7e-5p、hsa-miR-124-3p、hsa-miR-199a-5p、hsa-miR-200c-3p、hsa-miR-24-3p、hsa-miR-30a-5p 和 hsa-miR-382-5p) 和 8 个 lncRNA (NORAD、TUG1、MALAT1、CYTOR、PVT1、EBLN3P、LINC02381 和 XIST)。结论 自噬相关基因参与的 ceRNA 网络调控关系, 可以为研究子宫内膜异位症诊断和治疗靶点提供新的方向。

【关键词】 子宫内膜异位症; ceRNA 网络; 自噬

【中图分类号】 R711.71 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0020-06

Effect of autophagy-related genes and ceRNA network in endometriosis eutopic endometrium WANG Zhenna, JIANG Wenwen, WANG Zhenhong, ZHANG Huale. Department of Gynecology, Fujian Maternity and Child Health Hospital, College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective The goal of this study was to identify the crucial autophagy-related genes in endometriosis and construct the competitive endogenous RNA (ceRNA) to further understand the pathogenesis of endometriosis. Methods Gene Expression Omnibus (GEO) database and Human Autophagy Database (HADb) were used to identify differentially expressed mRNAs, then the related miRNAs and lncRNAs were predicted through software to construct a ceRNAs network. At the same time, another endometriosis dataset was analyzed to confirm the levels of crucial mRNAs expression and ROC in the ceRNA network. Results The differential expression analysis revealed 39 differentially expressed autophagy-related genes. Seven hub

genes were found by PPI, which had high diagnostic performance. The functions of 7 hub genes were enriched in macroautophagy, mitophagy and activating transcription factors etc. The signaling pathways mainly involved E2F, FOXO, DNA damage repair, FAS signaling pathway, PI3K/Akt/mTOR. 11 ceRNA networks consisting of 4 mRNAs (CASP3, HIF1A, CDKN1A and RPS6KB1), 7 miRNAs (hsa-let-7e-5p, hsa-miR-124-3p, hsa-miR-199a-5p, hsa-miR-200c-3p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-30a-5p and hsa-miR-382-5p), and 8 lncRNAs (NORAD, TUG1, MALAT1, CYTOR, PVT1, EBLN3P, LINC02381 and XIST) were constructed. **Conclusion** The ceRNA network regulatory relationship involving autophagy-related genes can provide new directions to study the diagnostic and therapeutic targets of endometriosis.

【Key words】 endometriosis; ceRNA; autophagy

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 是指子宫内膜组织在宫腔以外地方种植、生长, 影响约 25% 育龄女性生殖健康。长期药物管理治疗效果的个体差异以及保守手术后复发等问题日益受到关注^[1]。寻找具有高敏感性及特异性的生物学指标, 对探究 EMs 的发病机制和个体化治疗提供理论依据具有重大的意义。异常细胞自噬导致疾病发生及进展。EMs 中在位内膜和异位内膜组织中异常高表达自噬促进细胞增生, 抑制细胞凋亡, 诱导异常免疫反应, 促进 EMs 进展^[2]。异位内膜自噬水平比在位内膜中低, 且均低于正常内膜组织^[3], 因此本研究选择在位内膜为研究对象。ceRNA 机制是一种分子之间网络调控模式^[4], 分析和鉴定自噬相关

基因及构建 ceRNA 网络, 可以进一步评估自噬在 EMs 中的作用, 发现潜在的诊断和治疗靶点。本研究通过生物信息学方法, 多维度查找和分析 EMs 相关的数据, 探讨在位内膜自噬相关基因参与 EMs 发病的潜在作用机制, 寻找参与发病的调控网络。

1 材料与方法

1.1 数据集的下载和处理: 从美国国家生物技术信息中心的 GEO 数据库^[5] 选择 GSE25628、GSE51981、GSE26346 和 GSE120103 作为研究对象。R 软件 (V3.6.3) limma 包标准化处理数据后进行差异分析, 阈值设为校正后 P 值 < 0.01 , $|\log_2 FC| \geq 1$ 。

表 1 数据集一般信息情况

数据集	平台	标本	样本信息	分子	PMID
GSE25628	GPL571	在位内膜	7 例 EMs 和 6 例正常	mRNA	23460397
GSE51981	GPL570	在位内膜	27 例 EMs 和 28 例正常	mRNA	25243856
GSE26346	GPL7372	在位内膜和异位内膜	3 例 EMs	MiRNA 和 mRNA	20300586
GSE120103	GPL6480	在位内膜	18 例 EMs 和 18 例正常	LncRNA 和 mRNA	30760267

1.2 自噬相关基因的筛选、功能富集分析和 GSEA 分析: 从 Human Autophagy Database 数据库^[6] 下载自噬相关基因, 与 GSE25628 在位内膜差异基因取交集后获得自噬相关基因。“clusterProfiler 包”进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。STRING 数据库^[7] 和 Cytoscape 软件 (版本 3.7.1) 用于 PPI 分析, cytoHubba 和 MCODE 联合筛选 hub 基因, “clusterProfiler 包”进行 GSEA 分析。

1.3 自噬相关 hub 基因的 miRNA 及其上游 LncRNA 筛选: miRWALK 3.0 数据库和 Starbase 数据库^[8] 联合预测 miRNA。miRNet 2.0 数据库和 Starbase 数据库联合预测 LncRNA。

1.4 ceRNA 网络构建: GSE26346、GSE120103 和上述 1.3 预测的 miRNA 和 LncRNA 分别取交集, 结合上述 1.2 筛选的 hub 基因构建 ceRNAs

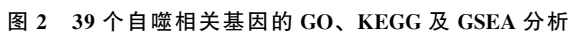
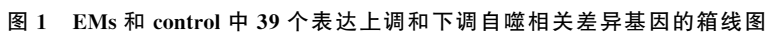
网络。

1.5 验证 EMs 中自噬相关基因的表达并做 ROC 曲线: 统计 7 个 hub 基因在验证集 GSE51981 中的差异表达情况, 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 评价诊断效能。

2 结果

2.1 EMs 中在位内膜组织中表达差异基因的筛选: 数据集 GSE25628 在位内膜中共找到 39 个自噬相关差异基因, 见图 1。

2.2 GO、KEGG 分析、PPI 互作网络及 GSEA 分析: GO 分析富集分析结果见图 2A。KEGG 富集结果见图 2B。PPI 网络构建获得 7 个共表达 hub 基因, 包括 SIRT1、CASP3、MAPK8、HIF1A、RPS6KB1、CDKN1A 和 ATG5。GSEA 分析显著富集结果见图 2C~J。



包括 4 个 mRNA (CASP3、HIF1A、CDKN1A、RPS6KB1)、7 个 miRNA (hsa-let-7e-5p、hsa-miR-124-3p、hsa-miR-199a-5p、hsa-miR-200c-3p、hsa-miR-24-3p、hsa-miR-30a-5p 和 hsa-miR-382-5p) 和 8 个 LncRNA (NORAD、TUG1、MAL-AT1、CYTOR、PVT1、EBLN3P、LINC02381 和 XIST), 见图 3C。

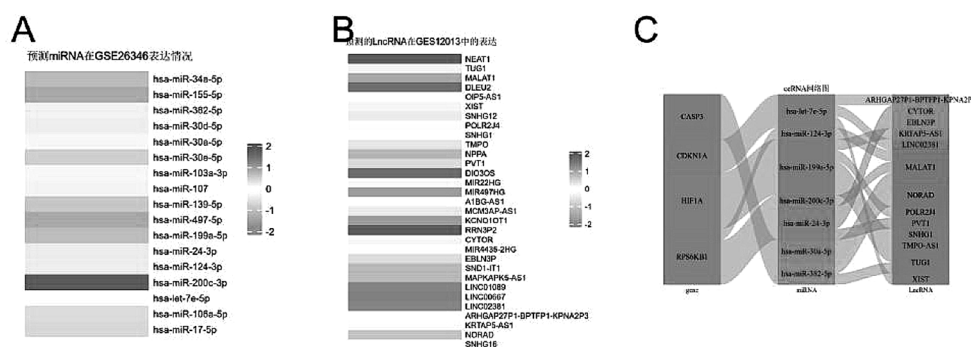


图3 ceRNA网络构建

2.4 7个自噬基因在 GSE51981 中的表达、ROC 曲线：GSE51981 中 7 个 hub 基因表达结果与 GSE25628 一致 (图 4A)。ROC 结果显示 CASP3 (AUC=0.942)、ATG5 (AUC=0.906)、CDKN1A

(AUC=0.88)、SIRT1 (AUC=0.81)、RPS6KB1 (AUC=0.79)、MAPK8 (AUC=0.787)、HIF1A (AUC=0.782) 具有较高的诊断效能 (图 4B)。

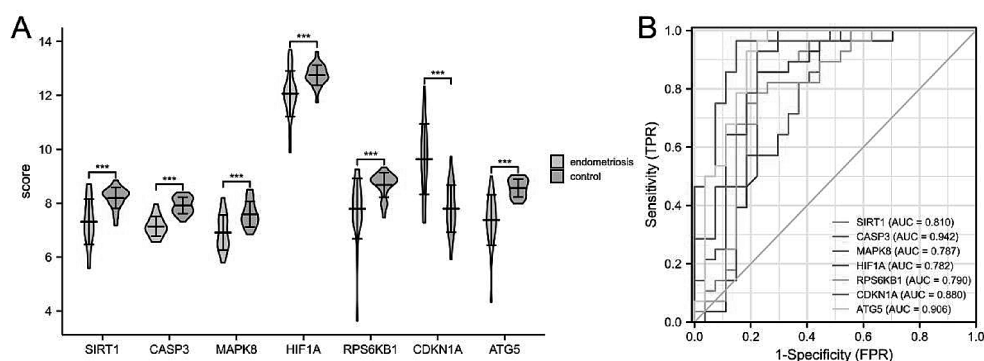


图4 7个hub基因在GSE51981中的表达及ROC曲线

3 讨论

自噬在细胞凋亡、增殖和侵袭等过程中参与 EMs 发病, 并与其分期和预后相关^[2]。探讨 ceRNA 网络了解分子之间相互调节关系有助于明确自噬在 EMs 中的作用。EMs 中的 ceRNA 网络研究大多集中在血管生成、纤维化及炎症反应等^[9-10], 而涉及自噬方面的研究较少。本研究通过分析 EMs 数据集中的在位内膜样本, 发现 7 个自噬关键基因, 包括 SIRT1、CASP3、MAPK8、HIF1A、RPS6KB1、CDKN1A 和 ATG5, 并构建 11 个 EMs 在位内膜中潜在的自噬相关 ceRNA 调控网络。

本文中发现 7 个自噬关键基因具有较高的诊断效能, 可以作为 EMs 潜在的诊断指标。CASP3 外周血的表达值与 EMs 分期呈相关性^[11]。HIF1A 通过上调自噬促进子宫内膜间质细胞迁移和侵袭^[12]。目前尚未有 RPS6KB1 在 EMs 研究报道。mTOR 抑制剂通过 RPS6KB1 磷酸化增加细胞自噬小体形

成和 LC3-II 的表达。mTOR 抑制剂可以使产生孕激素抵抗的细胞恢复对孕激素的敏感度^[13], 说明 RPS6KB1 磷酸化可能是 EMs 高效孕激素耐药机制。Beclin1 与子宫内膜异位症临床分期呈负相关^[14], III、IV 期子宫内膜异位症自噬水平较低, 说明低表达的 CASP3、HIF1A、RPS6KB1 可以作为 EMs 分期的潜在指标。

本研究 GSEA 分析信号通路主要涉及 E2F、FOXO、DNA 损伤修复、FAS 信号通路、PI3K/Akt/mTOR 等。FOXO 转录因子是线粒体调节的关键因子, 在转录、转录后和翻译后水平引发调节机制, 介导线粒体融合和裂变。此外, FOXO 在自噬体形成和成熟阶段控制线粒体自噬^[15]。大鼠试验中发现抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可减轻坐骨神经疼痛^[16]。地诺孕素可通过抑制子宫内膜异位细胞 AKT 和 ERK1/2 活性, 进而抑制 mTOR 并诱导自噬进而促进细胞凋亡^[17], 说明自噬通路

mTOR 在 EMs 中不仅可以延缓病灶进展, 而且可以作为孕激素药物治疗的靶点。EMs 的发生和发展需要多条信号通路协同调节, 例如 FOXO 信号通路与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路之间存在串扰, 涉及细胞增殖、分化等^[18]。研究并明确 EMs 中自噬相关信号通路之间关系以及生物学功能可能为 EMs 的诊断和治疗提供新的方向。

本研究中 ceRNA 网络中的关键 LncRNA 包括 NORAD、TUG1、MALAT1、CYTOR、PVT1、EBLN3P、LINC02381 和 XIST。LncRNA 可以通过调节细胞增殖、凋亡和分化, 也可以发挥 ceRNA 作用介导内膜细胞的自噬、增殖、凋亡及侵袭, 参与到 EMs 疾病发生及进展^[19]。LncRNA 充当竞争性内源性 RNA (ceRNA) 抑制 miRNA 表达, 从而在转录后水平调节 mRNA 表达^[20]。LINC02381 和 XIST 可能与 hsa-let-7e-5p 存在碱基互补碱基作用位点。一项荟萃分析^[21]发现, 84 个表达失调的 miRNA 对诊断 EMs 的敏感性和特异性均较高, 可以作为 EMs 诊断的潜在生物标志物, 特别是在子宫内膜异位症中检测到 let-7 家族受到抑制, let-7 的缺失促进了 EMs 病灶进展^[22]。let-7 家族影响雌激素信号传导^[23], 使用芳香化酶抑制剂来曲唑治疗 EMs 可以通过 let-7 表达来评估疗效^[24], 说明 hsa-let-7e-5p 参与的 ceRNA 网络可能是评估 EMs 疾病程度以及激素治疗效果的评价指标。Wang 等^[25]发现 XIST (FTX) 通过 PI3K/Akt 信号通路促进子宫内膜间质细胞侵袭、转移和上皮间质转化。Wang 等^[26]研究发现 LINC02381 通过抑制 miR-27b-3p 后上调 CTNNB1, 导致子宫内膜基质细胞增殖和侵袭增加。部分 ceRNA 网络以及 LncRNA 在 EMs 的作用已有相关文献证实, 下调 MALAT1 通过激活 ERK/MAPK 通路进而上调 CDKN1A 抑制子宫内膜异位症颗粒细胞增殖^[9]。尚未报道过的 ceRNA 网络组成分子也有望成为 EMs 相关诊断生物学标志以及治疗 EMs 的分子靶点。

总之, 我们研究 EMs 中在位内膜组织 7 个自噬相关基因并构建 11 个 ceRNA 网络, 可能参 EMs 发病。自噬-ceRNA 网络可以为 EMs 诊治提供潜在研究方向。但本研究也存在一些局限性, 测试集选择的样本数量较少, 没有根据月经周期进行分组, 后续可以通过选取不同月经周期的临床样本及体外试验验证这些关键分子及其竞争关系, 以进一步揭示它们在 EMs 中的功能。

参考文献

- [1] Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (11): 666-682.
- [2] Yang H L, Mei J, Chang K K, et al. Autophagy in endometriosis [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9 (11): 4707-4725.
- [3] Li M, Lu M S, Liu M L, et al. An Observation of the role of autophagy in patients with endometriosis of different stages during secretory phase and proliferative phase [J]. *Curr Gene Ther*, 2018, 18 (5): 286-295.
- [4] Sabaie H, Amirinejad N, Asadi M R, et al. Molecular insight into the therapeutic potential of long non-coding rna-associated competing endogenous rna axes in alzheimer's disease: a systematic scoping review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 742242.
- [5] Barrett T, Wilhite S E, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41 (Database issue): D991-D995.
- [6] Wang N N, Dong J, Zhang L, et al. HAMdb: a database of human autophagy modulators with specific pathway and disease information [J]. *J Cheminform*, 2018, 10 (1): 34.
- [7] von Mering C, Huynen M, Jaeggi D, et al. STRING: a database of predicted functional associations between proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31 (1): 258-261.
- [8] Li J H, Liu S, Zhou H, et al. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (Database issue): D92-D97.
- [9] Li Y, Liu Y D, Chen S L, et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway [J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25 (1): 17-29.
- [10] Mai H, Xu H, Lin H, et al. LINC01541 Functions as a ceRNA to modulate the wnt/beta-catenin pathway by decoying miR-506-5p in endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28 (3): 665-674.
- [11] Kaya C, Alay I, Guraslan H, et al. The role of serum caspase 3 levels in prediction of endometriosis severity [J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2018, 83 (6): 576-585.
- [12] Liu H, Zhang Z, Xiong W, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis [J]. *Reproduction*, 2017, 153 (6): 809-820.
- [13] Zhao S, Li G, Yang L, et al. Response-specific progestin resistance in a newly characterized Ishikawa human endometrial cancer subcell line resulting from long-term exposure to medroxyprogesterone acetate [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5 (1): 139-144.
- [14] Lu H, Li S, Wu Q. Retinoic acid regulates endometriotic stromal cell growth through upregulation of Beclin1 [J]. *Arch Gy-*

- necol Obstet, 2018, 297 (1): 93-99.
- [15] Cheng Z. FoxO transcription factors in mitochondrial homeostasis [J]. Biochem J, 2022, 479 (4): 525-536.
- [16] Liu Y, Qin X, Lu X, et al. Effects of inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway on the pain of sciatic endometriosis in a rat model [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2019, 97 (10): 963-970.
- [17] Choi J, Jo M, Lee E, et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR [J]. Fertil Steril, 2015, 104 (3): 655-664.
- [18] Da S L, Da B M, Da L C, et al. miR-532-3p: a possible altered miRNA in cumulus cells of infertile women with advanced endometriosis [J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42 (3): 579-588.
- [19] Hudson Q J, Proestling K, Perricos A, et al. The Role of Long Non-Coding RNAs in Endometriosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (21): 11425.
- [20] Li R, Sun R, Hicks G R, et al. Arabidopsis ribosomal proteins control vacuole trafficking and developmental programs through the regulation of lipid metabolism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112 (1): 89-98.
- [21] Zafari N, Bahramy A, Zolbin M M, et al. microRNAs as novel diagnostic biomarkers in endometriosis patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2022, 22 (4): 479-495.
- [22] Pokrovenko D A, Vozniuk V, Medvediev M V. MicroRNA let-7: A promising non-invasive biomarker for diagnosing and treating external genital endometriosis [J]. Turk J Obstet Gynecol, 2021, 18 (4): 291-297.
- [23] Sahin C, Mamillapalli R, Yi K W, et al. microRNA Let-7b: A Novel treatment for endometriosis [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (11): 5346-5353.
- [24] Cho S, Mutlu L, Zhou Y, et al. Aromatase inhibitor regulates let-7 expression and let-7f-induced cell migration in endometrial cells from women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2016, 106 (3): 673-680.
- [25] Wang H, Ni C, Xiao W, et al. Role of lncRNA FTX in invasion, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition of endometrial stromal cells caused by endometriosis by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (22): 1504.
- [26] Wang X Q, Wu P L, Zeng C, et al. Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 02381 Promotes the Proliferation and Invasion of Ovarian Endometrial Stromal Cells through the miR-27b-3p/CTNNB1 Axis [J]. Genes (Basel), 2022, 13 (3): 433.

• 临床研究 •

慢性阻塞性肺疾病对肺癌患者免疫治疗相关性肺炎风险影响的 Meta 分析

福建医科大学附属协和医院呼吸内科 (福州 350001) 陈新旺 薛 聃 黄峥慧 林 琼 陈湘琦¹

【摘 要】 目的 系统评价合并慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 对肺癌患者发生免疫检查点抑制剂相关性肺炎 (checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP) 风险的影响, 为该临床问题提供循证依据。**方法** 通过 PubMed、EMBASE、万方等数据库进行文献检索, 采用荟萃分析的方法, 以合并比值比 (odds ratio, OR) 评价 COPD 对 CIP 发生风险的影响。通过敏感性分析、亚组分析评估合并结果的可靠性。**结果** 共 7 项观察性研究、包含 20 668 例接受抗肿瘤免疫治疗的肺癌患者被纳入荟萃分析, 其中, 合并 COPD 与不合并 COPD 的患者分别为 5 993 例及 14 675 例。上述研究中 CIP 的发生率约为 2.49%~25.3%。我们的荟萃分析结果显示, 合并 COPD 不会增加肺癌免疫治疗并发 CIP 的风险, $OR=1.47$ [95%CI (0.91, 2.36), $P=0.11$], 敏感性分析提示结果稳定。亚组分析显示, 无论是合并美国或东亚国家的研究数据, COPD 均不增加肺癌患者 CIP 的发病风险。进一步根据接受胸部放疗患者的比例 ($\geq 40\%$ 或 $< 40\%$) 进行亚组分析, 结果显示在上述两组患者中, 合并 COPD 均不增加 CIP 发病风险。**结论** 对于接受抗肿瘤免疫治疗的肺癌患者, 合并 COPD 不会增加 CIP 的发病风险。

【关键词】 肺癌; 慢性阻塞性肺疾病; 免疫检查点抑制剂相关肺炎

【中图分类号】 R563; R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0025-07

Impact of chronic obstructive pulmonary disease on risk of immune checkpoint inhibitor pneumonitis in patients with lung cancer: a meta-analysis CHEN Xinwang, XUE Dan, HUANG Zhenghui, LIN Qiong, CHEN

基金项目: 福建省医疗“创双高”建设经费资助 (闽卫医政 [2021] 76 号)

¹ 通信作者, Email: drchxq@163.com