

· 临床论著 ·

# 应用基因芯片技术研究冠心病秽浊痰阻证 差异表达基因及其通路

翟雪芹<sup>1</sup> 何义<sup>2</sup> 高玉<sup>1</sup> 陈战西<sup>1</sup> 王晶<sup>3</sup> 朱小莉<sup>1</sup> 周云<sup>1</sup> 王晓峰<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 探索冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 秽浊痰阻证患者差异表达基因及相关信号通路, 从分子水平阐明 CHD 秽浊痰阻证的生物学特点。**方法** 纳入 2015 年 2 月—2016 年 3 月就诊于新疆医科大学附属中医医院明确诊断为 CHD 的患者 24 例, 其中秽浊痰阻证组 12 例、非秽浊痰阻证组 12 例, 另纳入经冠脉造影术排除 CHD 的 12 例受试者为对照组。采集外周血并提取总的 RNA, 通过 Human Genome U133 Plus2.0 芯片检测获取基因, 使用 R 语言 limma 软件包筛选差异表达基因, 利用 STRING 构建差异基因编码蛋白互作网络 (PPIs), 应用 Cytoscape 插件识别差异表达基因的核心模块, 应用 Clusterprofiler 软件包对差异表达基因进行 GO 和 KEGG 功能富集分析。**结果** 与对照组比较, CHD 患者共筛选出 184 个差异表达基因, 其中 165 个差异基因表达上调, 19 个差异基因表达下调。CHD 秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组差异表达基因 42 个, 其中 34 个差异基因表达上调, 8 个差异基因表达显著下调, GO 和 KEGG 富集分析中, 7 个模块显著富集了固有免疫调节、固有免疫正向调节、固有免疫的激活和 Fc 受体信号通路, 模块基因参与了 MAPK、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt 等信号通路、I 型糖尿病相关通路、C-型凝集素受体信号通路、剪切应力与动脉粥样硬化相关通路等与 CHD 有密切关联的信号通路。**结论** CHD 秽浊痰阻证与冠心病非秽浊痰阻证患者存在显著的差异表达基因, 这些差异表达基因显著富集在与冠心病相关的多条功能通路中。

**关键词** 冠心病; 秽浊痰阻证; 差异表达基因

**Study on Differentially Expressed Genes and Pathways of Coronary Heart Disease with Turbid Phlegm Obstruction Syndrome Using Gene Chip Technology** ZHAI Xue-qin<sup>1</sup>, HE Yi<sup>2</sup>, GAO Yu<sup>1</sup>, CHEN Zhan-xi<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>3</sup>, ZHU Xiao-li<sup>1</sup>, ZHOU Yun<sup>1</sup>, and WANG Xiao-feng<sup>1</sup> 1 Fourth Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi (830000); 2 Department of Cardiac Intensive Care, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi (830000); 3 Central Experiment, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi (830000)

**ABSTRACT Objective** To explore the differentially expressed genes and related signaling pathways in patients with coronary heart disease (CHD), and to clarify the biological characteristics of CHD with turbid phlegm obstruction syndrome (TPOS) from the molecular level. **Methods** Twenty-four patients with CHD who were admitted to the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University from February 2015 to March 2016 were included, including 12 patients in the group of TPOS and 12 patients in the group of non TPOS. Meanwhile 12 subjects who were excluded from CHD by coronary angiography as the control group. The peripheral blood was collected and total RNA was extracted. The data were detected by Human Genome U133 Plus2.0 chip. The differentially expressed genes were screened by Limma software package in R language, and the protein-protein interaction networks (PPIs) was constructed by STRING. Cytoscape screened the core modules

基金来源: 国家自然科学基金资助项目 (No.81760794)

作者单位: 1. 新疆医科大学附属中医医院心内四科 (乌鲁木齐 830000); 2. 新疆医科大学附属中医医院心脏重症监护室 (乌鲁木齐 830000); 3. 新疆医科大学附属中医医院中心实验室 (乌鲁木齐 830000)

通讯作者: 王晓峰, Tel: 0991-5813017, E-mail: wxf87112008@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210602. 091

of differentially expressed genes. ClusterProfiler software package was used for GO and KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes. **Results** Compared with the control group, a total of 184 differentially expressed genes were screened in CHD patients, among which 165 differentially expressed genes were up-regulated and 19 differentially expressed genes were down-regulated. There were 42 differentially expressed genes between the TPOS group and the non-TPOS group, among which 34 differentially expressed genes were up-regulated and 8 differentially expressed genes were significantly down-regulated. Seven module genes significantly enriched regulation of innate immune response, positive regulation of innate immune response, activation of innate immune response, and FC receptor signaling pathway. Module genes were significantly involved in MAPK/ NF- $\kappa$ B /PI3K-Akt/TNF, Type I diabetes mellitus, C-type lectin receptor signaling pathway and fluid shear stress and atherosclerosis signaling pathways related to CHD. **Conclusion** There are significant differentially expressed genes between CHD patients with or without TPOS, and these differentially expressed genes are significantly enriched in multiple functional pathways related to CHD.

**KEYWORDS** coronary heart disease; phlegm and blood stasis; differentially expressed genes

近年来, 功能基因组学研究技术逐渐深入开展, “证候-基因表达谱”研究运用基因表达谱芯片技术<sup>[1]</sup>将证候与分子网络功能联系起来, 从新的角度阐述中医证候演变规律, 深化了对中医证候的认识。冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 属中医学“胸痹”“心痛”的范畴, 以心胸部闷痛, 痛引肩背, 喘息不得卧为主要症状。新疆具有气候寒冷干燥、多民族聚集、多种民俗及饮食习惯等特殊地域性特点, 新疆 CHD 患者除具有胸闷、胸痛症状之外, 还多见于口中异味、气秽、恶心欲呕、脘闷不饥、头昏嗜睡等症状, 故将其称之为 CHD 秽浊痰阻证<sup>[2]</sup>。新疆 CHD 患者中医证候特点及证型分布规律显示, 新疆 CHD 中医证型中秽浊痰阻证居首位<sup>[3]</sup>。

本研究应用 HumanGenomeU133 Plus2.0 芯片检测技术与生物信息学分析方法, 挖掘 CHD 秽浊痰阻证的差异表达基因, 对差异表达基因模块进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析, 探索其参与的相关信号通路。从而进一步为新疆 CHD 秽浊痰阻证研究提供理论参考依据。

## 资料与方法

### 1 诊断标准及中医辨证分型标准

1.1 西医诊断标准 CHD 西医诊断标准参考欧洲心脏病学会 2013 年发表的《稳定性冠心病治疗指南》<sup>[4]</sup>、中华医学会心血管病分会和中华心血管病杂志编辑委员会 2012 年联合制定的《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》<sup>[5]</sup> 和 2010 年制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup> 制定。

1.2 中医辨证分型诊断标准 参照 2002 年修订的《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup> 及《中医内科学》“胸痹”的辨证要点<sup>[8]</sup>, 结合新疆 CHD 特有证型, 分为秽浊痰阻证<sup>[9]</sup> 和非秽浊痰阻证, 非秽浊痰阻证包括气虚血瘀证、气滞血瘀证、气阴两虚证。

2 纳入标准 (1) 明确诊断为稳定性 CHD 或急性冠状动脉综合征; (2) 符合秽浊痰阻证或者非秽浊痰阻证的中医证型诊断标准; (3) 年龄 35~75 岁; (4) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 患有糖尿病性心肌病、甲状腺机能亢进性心脏病、高血压性心脏病、肺源性心脏病、贫血性心脏病、风湿性心脏病、瓣膜性心脏病等; (2) 患有恶性肿瘤、肝肾疾病及甲状腺疾病者; (3) 患有肝炎、结核等传染患者; (4) 患有精神系统疾病者; (5) 已参与其他临床研究者。

4 一般资料 选择自 2015 年 2 月—2016 年 3 月就诊于新疆医科大学附属中医医院明确诊断为 CHD 住院患者 24 例, 由副主任医师职称以上中医医师进行辨证分型, 秽浊痰阻证组、非秽浊痰阻证组各 12 例, 两组中稳定性 CHD 和急性冠脉综合征患者各 6 例。另选择新疆医科大学附属中医医院经冠脉造影术排除 CHD 的 12 例受试者为对照组。秽浊痰阻证组和非秽浊痰阻证组两组间患者一般资料比较 (表 1), 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经新疆医科大学附属中医医院伦理委员会批准 (No.2015XE006)。

5 观察指标及检测方法 受试者入组后晨起空腹采集其静脉血 4 mL, 使用乙二胺四乙酸二甲抗凝, 3 000 r/min 离心分离血浆和红细胞, 血清 -80 °C 冻存备用。提取样本 RNA, 通过 HumanGenomeU133 Plus2.0 芯片检测获取基因。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数 [男 (%)]	性别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	心率 (次/分, $\bar{x} \pm s$ )	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟 [例 (%)]	饮酒 [例 (%)]	糖尿病 [例 (%)]	高血压病 [例 (%)]
秽浊痰阻证	12	6 (50.0)	56.07 $\pm$ 10.21	26.48 $\pm$ 4.34	70 $\pm$ 12	124 $\pm$ 12	75 $\pm$ 11	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (8.30)	0 (0.0)
非秽浊痰阻证	12	6 (50.0)	56.14 $\pm$ 10.45	25.12 $\pm$ 6.67	74 $\pm$ 11	125 $\pm$ 16	77 $\pm$ 11	5 (41.7)	5 (41.7)	2 (16.7)	2 (16.7)

5.1 差异表达基因筛选 基于微阵列表达谱数据,使用 R 语言 limma 包对基因芯片进行数据分析,检测 CHD 秽浊痰阻证组、非秽浊痰阻证组及对照组成员的基因表达值,进行组间比较,得出差异表达基因,基于基因芯片数据,通过筛选差异倍数 (fold change 值) 以及  $t$  检验得到的  $P$  值来确定显著性差异的探针,绘制火山图 (volcano plot)。火山图在同一平面内展示了满足上述两条件的探针数目及分布,纵坐标为  $-\lg(P)$  值,即由  $t$  检验计算所得的  $\log_2\text{FC} \geq 1$  和  $P \leq 0.05$  值的以 10 为底的对数值的相反数,横坐标为  $\log_2(\text{fold change})$ ,即两组样本间的差异倍数以 2 为底的对数值,正负号代表了基因表达的上调或下调。

5.2 蛋白质相互作用网络 (protein-protein interaction networks, PPIs) 核心模块识别 检索相互作用基因/蛋白质的生物数据库 (STRING),构建只包含 CHD 秽浊痰阻证、非秽浊痰阻证差异表达基因的 PPIs,然后将 PPIs 导入到 Cytoscape 进行展示。本研究应用具有默认参数的插件 Cluster ONE,基于内聚力算法和近邻选择策略进行差异基因模块识别,绘制差异基因编码蛋白互作网络图,以便了解差异基因之间的相互调控关系。

5.3 GO 和 KEGG 富集分析 对识别到的核心模块基因分别使用 R 语言 Clusterprofiler 包进行 GO 功能 ( $p\text{valueCutoff}=0.01$ ,  $q\text{valueCutoff}=0.01$ ) 和 KEGG 通路 ( $p\text{valueCutoff}=0.05$ ,  $q\text{valueCutoff}=0.2$ ) 富集分析。此外,应用 Cytoscape 中具有默认参数的插件对所有模块的综合性网络进行功能分析。

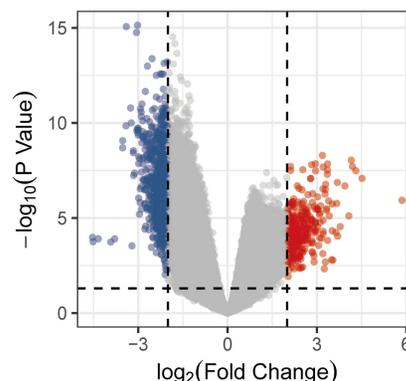
6 统计学方法 应用 Stata 21.0 软件进行统计分析,计量资料符合正态分布,采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间样本均数比较采用单因素方差分析;计数资料采用率表示,应用方差检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1 差异表达基因分析 (图 1,表 2) CHD 与非 CHD 患者共有 184 个基因出现差异表达 ( $|\log_2\text{FC}| \geq 1$ ,  $P \leq 0.05$ , 图 1),其中上调基因 165 个,下调基因 19 个,秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组共筛选出 42 个

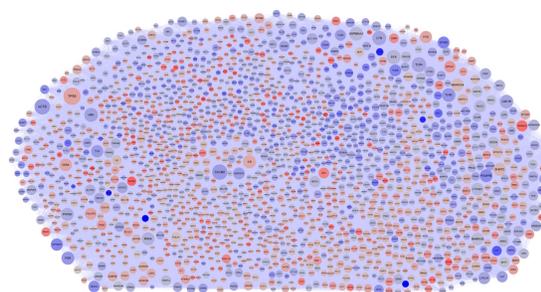
差异表达基因,其中上调基因 34 个,显著下调基因 8 个 (表 2)。

2 PPIs 及核心模块分析 (图 2,3) 将上述秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组差异表达基因映射到 PPIs 中,共分析出 1 929 个基因节点和 7 9202 条边 (图 2)。对差异基因相关的 PPIs 进行模块化分析,采用内聚力和近邻选择的方法,识别出 17 个功能性模块,其成员包括 802 个相关基因 (图 3)。



注:蓝色节点表示差异表达下调,红色节点表示差异表达上调,灰色节点表示差异无统计学意义。

图 1 CHD 与非 CHD 患者差异基因火山图



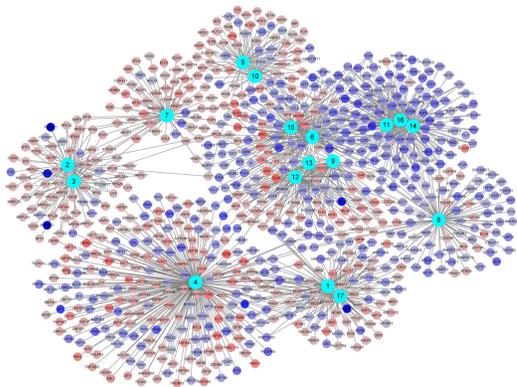
注:图中圆点代表一个基因,红色圆点代表上调基因,颜色越红代表上调的越明显;蓝色圆点代表下调基因,颜色越蓝代表下调的越明显;圆点越大代表与之有共表达关系的基因越多

图 2 CHD 秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组差异表达基因 PPIs 网络

3 GO 功能分析和 KEGG 富集分析 (表 3、4,图 4、5) 分析后共计得到 3 812 个生物学进程,608 个细胞组成,415 个分子功能和 320 个 KEGG 通路。整合了所有功能失调模块基因并构建了一个全局水平的功能网络。结果显示:GO 生物学进程富集分析中,多达 7 个模块基因分别富集于固有免疫调节 (regulation of innate immune response),

表 2 CHD 秽浊痰阻证与非秽浊痰阻证差异表达基因

基因名称	调节方向	基因名称	调节方向
I 型胶原 α 1 链	上调	斯钙素 2	上调
骨膜蛋白	上调	血管紧张素原	上调
核糖核苷酸还原酶 M2	上调	SFT2 结构域蛋白 1	上调
ADP 核糖基化因子 3	上调	Tax1 结合蛋白 3	上调
肽基脯氨酰异构酶 C	上调	H3 簇状组蛋白 3	上调
V 型 ATP 亚基蛋白 C1	上调	亚甲基四氢叶酸脱氢酶	上调
非转移性黑色素瘤糖蛋白 B	上调	纤维连接蛋白	上调
跨膜蛋白 97	上调	GTP 酶异亮氨酸谷氨酰胺序列激活蛋白 3	上调
胰岛素样生长因子结合蛋白 1	上调	GINS 复合物亚基 3	上调
跨膜 4 结构域 A6A	上调	基质金属蛋白酶 2	上调
同源形成素样蛋白 2	上调	细胞周期蛋白 A2	上调
中心体相关蛋白 55 基因	上调	跨膜蛋白 33 基因	上调
核苷酸还原酶 M2	上调	丝氨酸 / 苏氨酸激酶 35	上调
凋亡相关斑点样蛋白基因	上调	钙蛋白酶 10	下调
类固醇 5α - 还原酶 1 基因	上调	γ - 氨基丁酸 A 型受体 β 2 亚基编码	下调
雄激素诱导蛋白 1	上调	分泌载体膜蛋白 1	下调
V 型胶原蛋白 α 1 肽链	上调	有丝分裂检查点丝氨酸 / 苏氨酸激酶	下调
微管蛋白 β -2b 链	上调	早期 B 细胞因子 3	下调
纤维连接蛋白 1	上调	RAR 相关孤儿受体 B	下调
溶质载体转运蛋白 22A5	上调	三结构域蛋白 5	下调
Fermitin 家族同系物 3	上调	X X V 型胶原 α 1 链	下调



注:标识 1~17 的淡蓝色圆点代表识别出的 17 个核心功能性模块,周围红色节点代表上调差异表达基因对应的蛋白,深蓝色节点代表下调差异表达基因对应的蛋白,节点间的连线代表蛋白间具有相互作用

图 3 CHD 秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组差异基因相关 PPIs 模块化分析图

固有免疫正向调节 (positive regulation of innate immune response)、固有免疫激活 (activation of innate immune response) 和 Fc 受体信号通路 (Fc receptor signaling pathway), 见表 3。模块基因参与了丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、核因子-κ B (nuclear factor-kappa B, NF-κ B)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) / 丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-

threonine kinase, Akt) / 肿瘤坏死因子 (tumor Necrosis Factor, TNF) 等信号通路、1 型糖尿病 (type I diabetes mellitus, 1-DM) 相关通路、C-型凝集素受体信号通路 (C-type lectin receptor signaling pathway, CLR) 和剪切应力与动脉粥样硬化 (fluid shear stress and atherosclerosis) 相关通路 (表 4)。

### 讨 论

动脉粥样硬化是由遗传因素、环境因素及两者之间交互作用引起的一类多基因系统性疾病<sup>[10]</sup>。探索 CHD 患者的基因表达变化规律, 有助于研究新的疾病通路, 为 CHD 的诊断和治疗提供新手段、新方法<sup>[11]</sup>。利用芯片技术从基因差异表达的角度对疾病发病规律开展研究逐渐成为现代医学研究的热点。不同中医证型患者与其生活环境、饮食习惯、体质等因素密切相关, 而对于这些外部因素刺激导致 CHD 患者基因表达产生差异可以为中医辨证施治提供新思路与新靶点。

基因芯片技术强调多基因之间的相互作用, 相互联系的网络关系, 强调协调生物体的共同功能, 生命现象的研究模式从单个基因转变成系统生物学<sup>[12]</sup>。本研究使用基因芯片技术检测受试者的基因表达值,

表 3 GO 功能富集分析

模块	GO 功能描述	P 值	基因数量
模块 1 (Module_1)	固有免疫调节	0.0006	9
模块 11 (Module_11)	固有免疫调节	>0.0000	12
模块 14 (Module_14)	固有免疫调节	0.0000	11
模块 15 (Module_15)	固有免疫调节	0.0000	17
模块 16 (Module_16)	固有免疫调节	0.0000	11
模块 4 (Module_4)	固有免疫调节	0.0004	16
模块 6 (Module_6)	固有免疫调节	0.0000	25
模块 1 (Module_1)	固有免疫正向调节	0.0033	7
模块 11 (Module_11)	固有免疫正向调节	0.0000	12
模块 14 (Module_14)	固有免疫正向调节	0.0000	11
模块 15 (Module_15)	固有免疫正向调节	0.0000	15
模块 16 (Module_16)	固有免疫正向调节	0.0000	11
模块 4 (Module_4)	固有免疫正向调节	0.0001	15
模块 6 (Module_6)	固有免疫正向调节	0.0000	24
模块 1 (Module_1)	固有免疫激活	0.0068	6
模块 11 (Module_11)	固有免疫激活	0.0000	11
模块 14 (Module_14)	固有免疫激活	0.0000	10
模块 15 (Module_15)	固有免疫激活	0.0000	13
模块 16 (Module_16)	固有免疫激活	0.0000	10
模块 4 (Module_4)	固有免疫激活	0.0001	14
模块 6 (Module_6)	固有免疫激活	0.0000	22
模块 1 (Module_1)	Fc 受体信号通路	0.0005	7
模块 11 (Module_11)	Fc 受体信号通路	0.0001	7
模块 14 (Module_14)	Fc 受体信号通路	0.0006	6
模块 15 (Module_15)	Fc 受体信号通路	0.0020	6
模块 16 (Module_16)	Fc 受体信号通路	0.0006	6
模块 4 (Module_4)	Fc 受体信号通路	0.0008	11
模块 6 (Module_6)	Fc 受体信号通路	0.0031	6

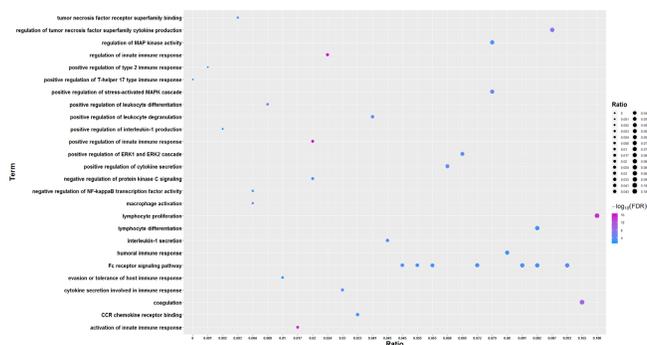
通过计算机技术绘制差异表达基因的表达蛋白相互作用网络图,描述了差异表达蛋白通过非共价键形成蛋白复合体,参与了CHD发展变化的病理生理过程,对显著差异表达基因代表的功能进行富集分析,结果显示差异表达基因涉及多条功能通路。

本研究基于微阵列表达谱数据,筛选出CHD秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组之间存在差异表达基因,其中秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组CHD中42个差异表达基因,34个基因表达上调,主要为病毒、免疫、血管重构、内分泌等相关基因。8个基因表达显著下调,主要为调节细胞功能的相关基因。进一步从分子水平揭示新疆CHD秽浊痰阻证的生物学特点。

研究进一步对CHD秽浊痰阻证与非秽浊痰阻证差异表达基因进行PPIs分析,共识别了17个功能性模块,形成了17个模块基因调控网络。从基因水平的角度来看,基因模块代表着一系列高度相关的

表 4 KEGG 富集分析

模块	通路名称	P 值	基因数量
Module_4	MAPK	0.0000	16
Module_11	NF-κB	0.0045	4
Module_14	NF-κB	0.0023	4
Module_15	NF-κB	0.0000	10
Module_16	NF-κB	0.0021	4
Module_4	NF-κB	0.0034	6
Module_6	NF-κB	0.0000	13
Module_15	PI3K-Akt	0.0134	9
Module_4	PI3K-Akt	0.0031	13
Module_6	PI3K-Akt	0.0011	12
Module_4	TNF	0.0070	6
Module_6	TNF	0.0003	7
Module_15	1 型糖尿病	0.0000	6
Module_6	1 型糖尿病	0.0000	6
Module_11	C-型凝集素受体	0.0001	6
Module_14	C-型凝集素受体	0.0003	5
Module_15	C-型凝集素受体	0.0008	6
Module_16	C-型凝集素受体	0.0003	5
Module_4	C-型凝集素受体	0.0000	9
Module_6	C-型凝集素受体	0.0002	7
Module_4	剪切应力与动脉粥样硬化相关	0.0000	12

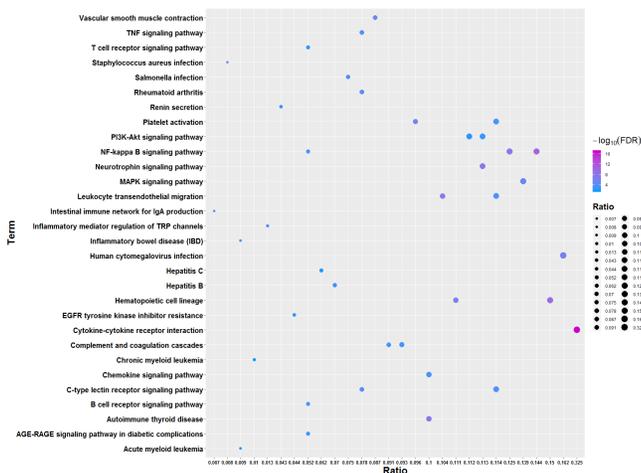


注:模块基因GO功能富集分析节选,颜色从蓝色到紫色,富集显著性增加,圆点越大,表示模块基因占GO功能条目基因的比例越大

图 4 CHD 秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组 GO 功能分析结果

基因,同一模块中的基因可能发挥相似的生物学功能或共同调节某种生物过程。而从系统生物学的角度来看,寻找具有潜在功能的基因模块实际上是搭建单个基因功能和全局网络特征的桥梁。此外,每一个模块可能代表着一介导CHD发病的通路。因此,识别基因功能模块是理解CHD分子机制的关键步骤。将基因的差异表达情况映射到模块基因,可以比较出模块基因也具有更为显著的差异表达行为。

通过对差异表达基因进行GO功能和KEGG通路分析,发现差异表达基因参与了CHD多种相关重要的生物学通路,模块内的基因显著富集于氧化应



注：模块基因 KEGG 富集分析筛选，颜色从蓝色到紫色，富集显著性增加；圆点越大，表示模块基因占 KEGG 通路条目基因的比例越大

图 5 CHD 秽浊痰阻证组与非秽浊痰阻证组 KEGG 通路分析结果

激、平滑肌细胞增殖、内皮功能障碍、免疫炎症反应、胆固醇体内平衡、细胞粘附和迁移等涉及 CHD 的多种生物学进程。同时，模块基因还参与 MAPK、NF-KB、PI3K/Akt 等信号通路、I 型糖尿病相关通路、C-型凝集素受体信号通路、剪切应力与动脉粥样硬化相关通路，这些通路都与 CHD 有密切关联，并得到了相应的实验验证。此外，基于统计分析发现多达 7 个模块显著富集了固有免疫调节、固有免疫正向调节、固有免疫的激活和 Fc 受体信号通路。其中，Fc 受体信号通路也与免疫应答高度相关，特别是先天免疫在 CHD 的发生、发展过程中具有重要作用。研究发现其差异大部分与机体免疫和炎症反应有关，因此可以认为 CHD 秽浊痰阻证与机体免疫反应及炎症反应有密切关联。

综上所述，本研究分析了 CHD 秽浊痰阻证与非秽浊痰阻证基因表达差异，发现这些差异基因表达与免疫及炎症反应有密切关联，而这些差异可能会影响 CHD 的发生和病程发展，这对于研究 CHD 发病机制及基因差异导致疾病的转归具有重要的指导意义。

利益冲突：无。

参 考 文 献

[1] 陆璇, 谷旭放. 冠心病中医证候与基因相关性研究

进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(10): 176-178.

[2] 翟雪芹, 刘浩, 王晓峰. 维吾尔族与汉族早发冠心病患者中医证型与血脂及纤维蛋白原相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(4): 47-50.

[3] 汪建萍, 安冬青, 谢晓柳, 等. 基于临床科研信息一体化平台的新疆冠心病诊治规律研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2): 159-162.

[4] Task Force Members, 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J. 2013, 34(38): 2949-3003.

[5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-690.

[7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.

[8] 张伯礼, 薛博瑜主编. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 81-85.

[9] 李慧, 安冬青. 新疆冠心病患者(汉、维)中医体质特点分析及与中医证型的相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 93-98.

[10] De Rosa R, De Rosa S, Leistner D, et al. Transcoronary concentration gradient of microRNA-133a and outcome in patients with coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(1): 15-24.

[11] Kim JS, Pak K, Goh TS, et al. Prognostic value of Micro RNAs in coronary artery diseases: a meta analysis[J]. Yonsei Med J, 2018, 59(4): 495-500.

[12] 王新航, 唐深, 秦富, 等. 基于 iTRAQ 技术分析 LCMT1 高表达对入胚肾细胞的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(5): 2320-2325.

(收稿: 2019-09-03 在线: 2021-08-02)

责任编辑: 邱 禹

