

# LINC01432 基因多态性与蒙古族雄激素性脱发的相关性

卓 纳,安景印,吕新翔\*

(内蒙古医科大学附属医院 皮肤科,内蒙古 呼和浩特 010050)

**【摘要】目的** 本文旨在分析LINC01432基因6个位点多态性在内蒙古地区蒙古族雄激素性脱发中的差异。**方法** 本研究采用候选基因病例-对照的研究策略,收集蒙古族病例组39例、对照组44例。应用SNaPshot技术检测样本的6个SNPs位点在样本的基因分型,计算样本位点的HWE值、等位基因频率,并进行基因型关联性分析、连锁不平衡分析、单体型分析。**结果** 单位点分析显示:蒙古族病例组和对照组位于LINC01432基因上的rs201571、rs1160312、rs6113491等位基因的关联性分析差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余位点的分析差异无统计学意义。连锁不平衡分析显示:LINC01432基因上rs6137444、rs2180439、rs1998076位点和rs201571、rs1160312、rs6113491位点均存在较强连锁性。单体型分析显示:LINC01432基因上的rs201571、rs1160312、rs6113491构成的单倍型TAA与增加雄激素性脱发的患病风险相关( $OR = 2.247, 95\%CI = 1.081-4.671, P < 0.05$ ),其余单倍型频率无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** rs201571、rs1160312、rs6113491和内蒙古地区蒙古族雄激素性脱发存在关联性,rs201571、rs1160312和rs6113491多态性可能增加患雄激素性脱发风险。个体携带rs201571、rs1160312、rs6113491单倍型TAA可能增加内蒙古地区蒙古族雄激素性脱发的患病风险。

**【关键词】** 雄激素性脱发;蒙古族;单核苷酸多态性

中图分类号: R349.5

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)05-0486-05

雄激素性脱发(androgetic alopecia, AGA)是临床常见的脱发性疾病,本病的发病有种族差异<sup>[1,2]</sup>。研究表明,雄激素在AGA的发病中起重要作用,目前研究认为AGA的发生和发展过程受雄激素受体基因(AR)等多个基因的调控。

Hillmer<sup>[3]</sup>和Brockschmidt<sup>[4]</sup>分别于2008年和2011年证实了LINC01432基因多态性和AGA的关联性。目前多数研究主要集中在欧美人群,但由于AGA在不同种族中存在遗传差异性,这些易感基因位点是否与内蒙古地区蒙古族人群AGA的发生、发展相关未见报道。

本研究从欧美人群的GWAS结果中选取最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) > 5%相应的SNPs,结合P值、MAF(CHB)以及是否存在连锁,在LINC01432上共选定6个SNP位点:rs2180439、rs1998076、rs6113491、rs6137444、rs201571、rs1160312。此6个SNPs位点已被证实与欧洲人群AGA发病相关。通过关联分析研究方法在内蒙古地区蒙古族人群中验证,以明确其与内蒙古地区人群AGA是否相关。由于遗传性疾病和AGA在不同种族具有不同遗传特性和复杂的种族遗传体系<sup>[5-7]</sup>,为减少误差,

本课题的病例对照研究在同种族间进行。

## 1 研究对象和方法

### 1.1 研究对象

收集2018年6月至2019年6月符合纳入标准的AGA病例,共收集蒙古族病例组39例,纳入标准:(1)蒙古族;(2)年龄20~50岁;(3)2018年6月至2019年6月在内蒙古医科大学附属医院皮肤科经副主任医师及以上的专科医师确诊为雄激素性脱发患者,均按照Hamilton/Norwood(HN)标准对雄激素性脱发进行评估,达到3级以上程度。

对照组:选择同期在我院行健康体检的蒙古族对照组44例,纳入标准:年龄20~50岁、无明显脱发的健康者,要求一、二、三代亲属中无雄激素性脱发。

所有研究对象均符合下列标准:研究对象签署知情同意书;研究对象间无亲缘关系;三代以内均为内蒙古籍长期居住在内蒙古的人群;近半年未服用过激素类药物;无心、肝、肾等重要器官疾患。

在知情同意的原则下抽取研究对象外周静脉血样3 mL,加入DNA保存液混合均匀,常温保存

收稿日期:2021-07-02;修回日期:2022-11-17

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS0896);内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202202210)

第一作者:卓纳(1986-),女,硕士,副主任医师。研究方向:皮肤激光美容、毛发疾病。E-mail:994416880@qq.com

\*通信作者:吕新翔,女,本科,主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:变态反应性皮肤病、毛发疾病。E-mail:lxx\_08@126.com

1个月, -80℃长久保存。

### 1.2 SNPs位点信息和引物设计

本研究共选取6个SNPs位点进行内蒙古地区蒙古族雄激素性脱发关联性研究。纳入研究的其引物序列利用美国国立医学图书馆数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>),对需要分型的基因位点相关信息进行查询,应用引物设计软件Primer5.0设计引物,引物由上海天昊生物科技有限公司合成。

## 2 实验方法

### 2.1 PCR 条件

反应体系(10 μL)包含1x GC-I buffer(Takara.), 3.0 mM Mg<sup>2+</sup>, 0.3 mM dNTP, 1 U HotStarTaq polymerase (Qiagen Inc), 1 μL 样本 DNA 和 1 μL 多重PCR引物。

PCR循环程序:第一步预变性95℃ 2min,第二步以94℃ 20s变性,65℃ 40s退火,72℃ 1.5min延伸,进行11个循环,每个循环退火温度降低0.5℃;第三步以94℃ 20s变性,59℃ 30s退火,72℃ 1.5min延伸,进行24个循环;第四步以72℃ 延伸2 min。

### 2.2 多重PCR产物纯化

在10 μL PCR产物中加入5U SAP酶和2U Exonuclease I酶,37℃温浴1h,然后75℃灭活15 min。

### 2.3 连接反应

#### 2.3.1 连接引物

2.3.2 连接反应 反应体系:10x连接缓冲液1μL、高温连接酶0.25 uL、5'连接引物混合液(1μM)0.4 uL、3'连接引物混合液(2μM)0.4 ul、纯化后多重PCR产物2 uL、ddH<sub>2</sub>O 6 uL混匀。连接程序:以94℃ 1 min,

56℃ 4 min做38个循环。

## 3 结果与统计分析

本研究共包括样本83例,蒙古族病例组39例、对照组44例,单位点数据分析应用Plink 1.07软件对所有样本的SNPs位点进行Hardy-Weinberg平衡(hardy-weinberg equilibrium, WHE)检验,验证选择的样本是否具有代表性。Hardy-Weinberg平衡检验是对对照组遗传数据进行质控的一种途径,理论上Hardy-Weinberg平衡,即 $P > 0.05$ 说明对照组达到遗传平衡,对照数据可信。若 $P < 0.05$ 我们将会位点或样本过滤时去掉不平衡的位点或样本,采用 $\chi^2$ 检验的统计方法进行Hardy-Weinberg平衡检验。所有位点SNPs位点均符合Hardy-Weinberg平衡( $P > 0.05$ )。

### 3.1 单位点分析结果

对蒙古族病例组和对照组6个SNPs位点等位基因关联性分析用 $\chi^2$ 检验的方法,计算各位点的 $\chi^2$ 值、 $P$ 值,采用Logistics回归模型计算优势比(Odds ration, OR)及OR相关的95%置信区间(confidence interval, 95%CI)值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

蒙古族病例组和对照组结果(见表1)显示,rs201571\_T可增加患雄激素性脱发的风险( $OR = 2.349, 95\% CI = 1.113-4.957, P < 0.05$ ),等位基因rs6113491\_A可增加患雄激素性脱发的风险( $OR = 2.656, 95\% CI = 1.231-5.501, P < 0.05$ ),等位基因rs1160312\_A可增加患雄激素性脱发的风险( $OR = 2.564, 95\% CI = 1.199-5.484, P < 0.05$ )。其余位点的最小等位基因频率分析差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 SNP位点关联分析结果(蒙古族病例组-蒙古族对照组)

SNP	Gene	Chr	locition	等位基因		MAF	$\chi^2$	OR (95%CI)	p-value
				A/B	case control				
rs1160312	LINC01432	20	22050503	A/G	0.308 0.148	6.109	2.564(1.199-5.484)	0.014*	
rs2180439	LINC01432	20	21853100	C/T	0.397 0.455	0.551	0.792(0.427-1.468)	0.458	
rs1998076	LINC01432	20	21880045	C/T	0.397 0.455	0.550	0.792(0.427-1.468)	0.458	
rs6113491	LINC01432	20	22057415	A/C	0.020 0.148	6.302	2.656(1.231-5.501)	0.016*	
rs6137444	LINC01432	20	21785639	C/T	0.410 0.455	0.330	0.835(0.451-1.546)	0.566	
rs201571	LINC01432	20	22013514	T/C	0.308 0.159	5.130	2.349(1.113-4.957)	0.023*	

注:SNP:单核苷酸多态性;OR:优势比;95%CI:95%置信区间;MAF:最小等位基因频率;case:病例组;control:对照组。

### 3.2 遗传模型下 SNPs与雄激素性脱发相关性分析

采用Logistic回归模型计算各基因型的相对优势比(OR)及其95%的置信区间(95%CI),评估各

SNP位点基因分型在共显性模型(Codominant)、加性模型(Additive)、显性模型(Dominant)、隐性模型(Recessive)4种模型中与雄激素性脱发发病风险的

相关性。

蒙古族人群中, LINC01432 基因上 rs1160312 位点在加性模型下携带“AA”基因型的个体会增加患雄激素性脱发的风险 ( $OR=2.244$ ,  $95\% CI=1.086\sim 4.636$ ,  $P<0.05$ ); rs201571 位点加性模型下携带“TT”基因型的个体会增加患雄激素性脱发的风险 ( $OR=2.100$ ,  $95\% CI=1.029\sim 4.287$ ,  $P<0.05$ ), 具体见表2。

表2 SNPs在4种模型下与AGA发病风险相关性分析 (蒙古族病例组-蒙古族对照组)

SNP	Gene	Model	Genotype	OR(95%CI)	p-value		
rs1160312	LINC01432	Additive	A/A	2.244(1.086-4.636)	0.029*		
			G/A	-	-		
			G/G	-	-		
		Genotype	A/A	-	-		
			G/A	-	-		
			G/G	-	-		
		Dominant	A/A, G/A	1.843(0.745-4.557)	0.186		
			G/G	-	-		
			G/G, G/A	-	-		
		rs1998076	LINC01432	Additive	A/A	0.779(0.411-1.479)	0.446
					G/A	-	-
					G/G	-	-
Genotype	A/A			0.733(0.199-2.704)	0.641		
	G/A			0.480(0.178-1.29)	0.145		
	G/G			-	-		
Dominant	A/A, G/A			0.533(0.209-1.364)	0.190		
	G/G			-	-		
	G/G, G/A			-	-		
rs201571	LINC01432			Additive	T/T	2.100(1.029-4.287)	0.042*
					C/T	-	-
					C/C	-	-
		Genotype	T/T	-	-		
			C/T	-	-		
			C/C	-	-		
		Dominant	T/T, C/T	1.656(0.676-4.057)	0.270		
			C/C	-	-		
			C/C, C/T	-	-		
		Recessive	T/T	-	-		
			C/C, C/T	-	-		
			C/C	-	-		

表2 SNPs在4种模型下与AGA发病风险相关性分析 (蒙古族病例组-蒙古族对照组)(续)

SNP	Gene	Model	Genotype	OR(95%CI)	p-value
rs2180439	LINC01432	Additive	C/C	0.779(0.411-1.479)	0.446
			T/C	-	-
			T/T	-	-
		Genotype	C/C	0.733(0.199-2.704)	0.641
			T/C	0.480(0.178-1.291)	0.145
			T/T	-	-
		Dominant	C/C, T/C	0.533(0.209-1.364)	0.190
			T/T	-	-
			T/T, T/C	-	-
		Recessive	C/C	1.156(0.366-3.65)	0.805
			T/T, T/C	-	-
			T/T	-	-
rs6137444	LINC01432	Additive	C/C	0.822(0.431-1.565)	0.550
			T/C	-	-
			T/T	-	-
		Genotype	C/C	0.889(0.236-3.351)	0.862
			T/C	0.381(0.139-1.045)	0.061
			T/T	-	-
		Dominant	C/C, T/C	0.471(0.181-1.224)	0.122
			T/T	-	-
			T/T, T/C	-	-
		Recessive	C/C	1.634(0.512-5.213)	0.407
			T/T, T/C	-	-
			T/T	-	-
rs6113491	LINC01432	Additive	A/A	2.244(1.086-4.636)	0.029*
			C/A	-	-
			C/C	-	-
		Genotype	A/A	-	-
			C/A	-	-
			C/C	-	-
		Dominant	A/A, C/A	1.843(0.745-4.557)	0.186
			C/C	-	-
			C/C, C/A	-	-
		Recessive	A/A	-	-
			C/A	-	-
			C/C	-	-

注:“-”表示因样本量过小无法算出;“\*”表示有统计学意义的SNPs位点的P值。

### 3.3 连锁不平衡分析

仅对单个SNPs位点进行分析不能完全说明多态性位点对雄激素性脱发风险的影响,多态性位点之间在遗传过程中可能出现连锁不平衡关系,所以本研究使用Haploview 4.2软件进一步分析所选SNPs位点之间的连锁不平衡。

LINC01432 基因上 rs6137444、rs2180439、rs1998076点和rs201571、rs1161032、rs6113491位点

均存在较强连锁性( $D' > 0.8$ )。

### 3.4 单倍型分析

单倍型(haplotype)是指染色体某一区域的一组相互关联且倾向于以整体遗传给后代的多个多态位点的线性排列组合。运用SNPAnalyzer 2.0软件对染色体进行单倍型构建,使用Logistic回归分析,分别对蒙古族病例组和蒙古族对照组进行比较,进

一步分析单倍型是否与雄激素性脱发发病相关。

蒙古族样本中,结果如表3所示 LINC01432 基因上 3 个位点 rs201571、rs1160312、rs6113491 构成的单倍型 TAA 与增加雄激素性脱发的患病风险相关( $OR=2.247, 95\% CI=1.081-4.671, P < 0.05$ ),其余单倍型频率无统计学意义。

表3 单倍型与雄激素性脱发的分析(蒙古族病例组-蒙古族对照组)

Gene	单倍型组	Haplotype	Case-F	Control-F	OR(95%CI)	P
LINC01432-1	rs6137444	CCA	30(0.384)	38(0.432)	0.805(0.418-1.552)	0.517
	rs2180439	CTG	2(0.0312)	2(0.027)	1.167(0.155-8.793)	0.881
	rs1998076	TCA	1(0.016)	2(0.026)	0.600(0.052-6.945)	0.683
LINC01432-2	rs201571/	CAA	1(0.016)	1(0.011)	1.387(0.084-23.041)	0.819
	rs1160312	CGC	53(0.828)	73(0.830)	-	-
	rs6113491	TAA	23(0.296)	12(0.136)	2.247(1.081-4.671)	0.030*
LINC01432-3		TGC	1(0.016)	2(0.023)	0.677(0.059-7.811)	0.755
	rs2180439	TGC	23(0.359)	34(0.386)	0.970(0.468-2.009)	0.934
	rs1998076	TGT	24(0.343)	14(0.189)	2.096(0.918-4.785)	0.079
	rs201571	CAA	1(0.016)	1(0.011)	4.863(0.235-100.554)	0.306

注:Haplotype:单倍型名称;case-F:病例组样本中单倍型的数量与频率;control-F:对照组样本中单倍型的数量与频率。

## 4 讨论

本研究选取已在欧美人群证实与AGA发病相关的 LINC01432 基因位点:rs2180439、rs1998076、rs6113491、rs6137444、rs201571、rs1160312。采用病例对照研究的实验方法在蒙古族的病例组和对照组进行6个SNPs位点的核酸分型检测,然后采用统计学方法进行分析,Hardy-Weinberg平衡定律未发生偏离( $P > 0.05$ ),说明各位点的研究对象在人群中具有代表性。研究结果发现 LINC01432 上的 rs201571、rs1160312、rs6113491 和蒙古族雄激素性脱发相关联。

LINC01432 基因位于 20p11 上,2010 年 Cobb 等<sup>[8]</sup>通过对澳洲人群 Chr20 和 Chx 上的 80 个 SNPs 位点进行检测,发现 Chr20 上的 rs6137444 和 Chx 上的 rs5919324 和 AGA 的关联性。Richards 等<sup>[9]</sup>通过对 1125 例 AGA 患者的研究发现了一个位于 20p11 上新的易感位点,20p11.22 为 AGA 一个易感区域,rs1160312 与 AGA 高度相关。同时,研究表明如果 1 个男性同时携带位于 20p11.22 和 AR 上的风险等位基因,其患 AGA 的风险就会增加 7 倍,并发现其与 AR 基因不存在连锁关系。相关研究指出上述位点可能基因调控介导毛囊的持续微小化、数量的减少和立毛肌的退变,整个毛囊单位失去立毛肌的附着,最终引起毛发脱落<sup>[10-12]</sup>。Heilmann 等<sup>[13]</sup>则认为遗传风险位点是通过 WNT 信号转导作用于人体毛囊

引起 AGA。2017 年张俪等<sup>[14]</sup>对湖北汉族 AGA 易感位点采用 Sanger 双脱氧直接测序法,在显性、隐性、共显性模型下,rs1160312 位点的基因型频率、等位基因频率差异无统计学意义,表明 rs1160312 位点的单核苷酸多态性与湖北汉族 AGA 易感性无关。

通过对蒙古族人群 LINC01432 基因上的 6 个 SNPs 的研究显示,等位基因 rs201571\_T 可增加患雄激素性脱发的风险( $OR=2.349, 95\% CI=1.113-4.957, P < 0.05$ );等位基因 rs1160312\_A 可增加患雄激素性脱发的风险( $OR=2.656, 95\% CI=1.231-5.501, P < 0.05$ );等位基因 rs6113491\_A 可增加患雄激素性脱发的风险( $OR=2.564, 95\% CI=1.199-5.484, P < 0.05$ )。rs1160312 位点在加性模型下携带“AA”基因型的个体会增加患雄激素性脱发的风险( $OR=2.244, 95\% CI=1.086-4.636, P < 0.05$ );rs201571 位点加性模型下携带“TT”基因型的个体会增加患雄激素性脱发的风险( $OR=2.100, 95\% CI=1.029-4.287, P < 0.05$ )。连锁不平衡分析,LINC01432 基因上 rs6137444、rs2180439、rs1998076 位点和 rs201571、rs1161032、rs6113491 位点均存在较强连锁性。LINC01432 基因上 3 个位点 rs201571、rs1160312、rs6113491 构成的单倍型 TAA 与增加雄激素性脱发的患病风险相关( $OR=2.247, 95\% CI=1.081-4.671, P < 0.05$ )。本实验在 LINC01432 基因上发现 rs201571、rs1160312、rs6113491 和蒙古族 AGA 发病相关,与 Richards 等<sup>[9]</sup>研究结果一致。我们的研究证实,LINC01432 基因

赋予了内蒙古地区蒙古族人群发生AGA的风险,揭示了内蒙古地区蒙古族人群和欧洲人群中AGA患者可能存在潜在的共同遗传因素和易感位点。

本研究首次对内蒙古地区的蒙古族的AGA易感位点进行的研究,发现LINC01432上的rs201571、rs1160312和rs6113491多态性可能增加蒙古族人群患雄激素性脱发风险。个体携带rs201571-rs1160312-rs6113491单倍型TAA可能增加内蒙古地区蒙古族雄激素性脱发的患病风险。本研究还存在一定的局限性。雄激素性脱发的发生和发展涉及多基因、多因素的参与,是多阶段进行的连续进程。本课题只选择了其中少量位点进行关联研究,样本容量相对较小,代表性差,并不是很全面,同时没有对这些SNPs位点进行功能研究。因而在后续研究中我们需要选择更多更全面的基因位点,并且获得的结果需要在更大的样本中进行进一步的验证,设计更加严密的前瞻性研究,为相关结论提供更加有力的证据支持。

#### 参考文献

- [1]Ellis JA. Future directions: gene polymorphism diagnostics relevant to hair[M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2010
- [2]Wang TL, Shen YW, Zhou C, et al. Androgenetic alopecia in China: a survey in China six provinces[J]. Journal of Clinical Dermatology, 2010, 39(12): 743-746
- [3]Hillmer AM, Brockschmidt FF, Hanneken S, et al. Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11 [J]. Nature Genetics, 2008, 40(11): 1279-1281
- [4]Brockschmidt FF, Heilmann S, Ellis JA, et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male-pattern baldness[J]. British Journal of Dermatology, 2011, 165(6): 1293-1302
- [5]Rossi A, D'Arino A, Pigliacelli F, et al. The diagnosis of androgenetic alopecia in children: considerations of pathophysiological plausibility[J]. Australasian Journal of Dermatology, 2019, 60(4): e279-e283
- [6]Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review[J]. Endocrine, 2017, 57(1): 9-17
- [7]Zhang N, Cai YX, Wang YY, et al. Skin cancer diagnosis based on optimized convolutional neural network[J]. Artificial Intelligence in Medicine, 2020, 102: 101756
- [8]Cobb JE, Zaloumis SG, Scurrah KJ, et al. Evidence for two independent functional variants for androgenetic alopecia around the androgen receptor gene[J]. Experimental Dermatology, 2010, 19(11): 1026-1028
- [9]Richards JB, Yuan X, Geller F, et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11[J]. Nature Genetics, 2008, 40(11): 1282-1284
- [10]Rodney S, Niloufar T, Leslie J. Androgenetic alopecia: new insights into the pathogenesis and mechanism of hair loss[J]. Neurology, 2015, 4(11): 585-587
- [11]Kwack MH, Kang BM, Kim MK, et al. Minoxidil activates  $\beta$ -catenin pathway in human dermal papilla cells: a possible explanation for its anagen prolongation effect[J]. Journal of Dermatological Science, 2011, 62(3): 154-159
- [12]Mahmoud EA, Elgarhy LH, Hasby EA, et al. Dickkopf-1 expression in androgenetic alopecia and alopecia areata in male patients[J]. American Journal of Dermatopathology, 2019, 41(2): 122-127
- [13]Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2013, 133(6): 1489-1496
- [14]张俪,关慧文,柯锦,等. Chr20、Chr2上4个位点单核苷酸多态性与湖北汉族雄激素性脱发易感性的关系研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(6): 574-576
- [5]何川,熊秋华. 彩色超声检查颈动脉斑块与高血压病的相关性分析[J]. 当代医学, 2018, 497(18):30-32
- [6]宁佳宁,刘军平,陈楠,等. 高血压脑出血患者外周血细胞周期激酶抑制因子4基因座中的长链非编码RNA与颅内血管狭窄程度及患者预后的关系[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(3):4
- [7]Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease[J]. Journal of Neurosurgery, 2010, 112(6): 1240-1253
- [8]Qian XL, Cao H, Zhang J, et al. The prevalence, relative risk factors and MTHFR C677T genotype of H type hypertension of the elderly hypertensives in Shanghai, China: a cross-section study : prevalence of H type hypertension[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 376
- [9]Liu Y, Xu L, Gu Y, et al. Impact of H-Type hypertension on pericarotid adipose tissue and plaque characteristics based on computed tomography (CT) angiography: a propensity score matching study[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e933351
- [10]Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(5): 875-882
- [11]李学文,赵季红,姜铁民,等. 64排螺旋CT对冠状动脉粥样硬化斑块评价的临床研究[J]. 生物医学工程与临床, 2011(2): 159-162

(上接第485页)