

# 基于机器学习识别动脉粥样硬化的诊断标志物

田春秀, 王爱文

**摘要:** **目的:** 筛选线粒体自噬相关的动脉粥样硬化生物标志物。 **方法:** 使用 GSE100927 数据集作为训练集, 通过加权基因共表达网络分析、3 种机器学习算法 (LASSO 回归、随机森林、XGBoost) 和其他综合生物信息学分析技术筛选线粒体自噬相关的动脉粥样硬化生物标志物。构建列线图模型, 评估这些生物标志物的诊断价值。 **结果:** 受试者工作特征曲线分析显示, 肿瘤坏死因子 (TNF)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (CDKN2A)、人类白细胞抗原 A (HLA-A) 对动脉粥样硬化具有较高诊断价值, 基于这 3 个基因构建的列线图模型对动脉粥样硬化具有较强诊断能力 (训练集曲线下面积 0.985, 95% CI 0.969-1)。 **结论:** TNF, CDKN2A 和 HLA-A 是诊断动脉粥样硬化的潜在生物标志物。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 线粒体; 自噬

文章编号: 1008-0074 (2026) 03-416-07

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2026.03.19

**Identification of biomarkers of atherosclerosis using machine learning/TIAN Chun-xiu, WANG Ai-wen//Department of Cardiology, Changzhi People's Hospital, Changzhi, Shanxi, 046000, China**

**Corresponding author: TIAN Chun-xiu, E-mail: 793567015@qq.com**

**Abstract:** **Objective:** To screen mitophagy-related biomarkers of atherosclerosis. **Methods:** GSE100927 dataset was served as the training set, and mitophagy-related biomarkers of atherosclerosis were screened using weighted gene co-expression network analysis (WGCNA), three machine learning algorithms (LASSO regression, random forest and XGBoost), and other comprehensive bioinformatics analysis techniques. A nomogram model was constructed to evaluate the diagnostic value of these biomarkers. **Results:** Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that tumor necrosis factor (TNF), cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) and human leukocyte antigen A (HLA-A) had good diagnostic value for atherosclerosis. A nomogram model based on these three biomarkers showed good diagnostic capability for atherosclerosis (training set area under the ROC 0.985, 95% CI 0.969-1). **Conclusion:** TNF, CDKN2A and HLA-A were potential biomarkers for diagnosing atherosclerosis.

**Key words:** Atherosclerosis; Mitochondria; Autophagy

**Funding:** Supported by Scientific Research Fund for On-the-job Doctoral Students of Changzhi People's Hospital (021355)

动脉粥样硬化是一种以内膜损伤、脂质沉积、慢性炎症为特征的慢性动脉疾病<sup>[1-3]</sup>。动脉粥样硬化相关的心血管疾病已成为全球首位死亡原因, 约占全球总死亡人数的三分之一, 每年造成约 1800 万例死亡<sup>[4]</sup>。因此, 对动脉粥样硬化进行早期诊断和干预是降低心血管疾病负担的核心策略。近年来, 线粒体自噬作为细胞质量控制的重要机制, 在动脉粥样硬化发生发展中的作用备受关注。线粒体自噬

能够特异性识别并清除功能异常的线粒体, 这一生物学过程对于调控线粒体动态平衡以及抑制过量活性氧的产生具有重要的生理意义<sup>[5]</sup>。然而, 目前关于线粒体自噬相关基因在动脉粥样硬化诊断中的潜在价值尚未得到充分探索, 因此识别与动脉粥样硬化相关的线粒体自噬关键基因对于理解动脉粥样硬化发病机制和开发新的诊断策略至关重要。转录组学测序已成为研究疾病生物标志物和发病机制的可

收稿日期: 2025-09-19

基金项目: 长治市人民医院在职博士研究生科研经费 (021355)

作者单位: 长治市人民医院 (心内科: 田春秀; 急诊科: 王爱文), 山西 长治 046000

通讯作者: 田春秀, E-mail: 793567015@qq.com

靠方法。许多可公开访问的数据库有助于阐明差异基因在各种疾病中的生物学作用。本研究采用了基于基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库的生物信息学方法,结合机器学习技术,鉴定线粒体自噬与动脉粥样硬化关键基因,并构建了诊断模型,从而为动脉粥样硬化诊断提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据集获取

从 GEO 数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)下载 GSE100927 和 GSE132651 数据集,均来源于人的动脉粥样硬化组织的 mRNA 表达谱。GSE100927 包含 35 份对照组样本(无动脉粥样硬化病变的人外周动脉)和 69 份疾病组样本(有动脉粥样硬化病变的外周动脉),GSE132651 包含 6 份对照组样本(冠状动脉内皮功能正常)和 13 份疾病组样本(冠状动脉内皮功能异常)。由于这些数据来自公共数据库,因此不需要伦理批准或知情同意。

### 1.2 方法

1.2.1 差异基因分析:用 R 软件(R 4.3.3 版本)“limma”包筛选疾病组和对照组之间的差异基因(differentially expressed genes, DEGs),并生成火山图将其可视化。DEGs 筛选标准为“adjusted  $P < 0.05$ ”和“ $|\log_2 FC| > 0.5$ ”。

1.2.2 功能相关分析:应用基因本体(gene ontology, GO)富集分析了解 DEGs 的生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。京都基因与基因百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析 DEGs 所涉及的信号通路。使用“clusterProfiler”和“org.Hs.eg.db”软件包进行 GO 和 KEGG 富集分析,筛选标准为 adjusted  $P < 0.05$ 。

1.2.3 加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA):WGCNA 基于基因表达谱构建的动脉粥样硬化相关模块。计算 Pearson 相关系数后,构建相似矩阵。选择软阈值 = 10,将相似矩阵转换为邻接矩阵,再换为拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix, TOM)。使用 TOM 进行平均链接层次聚类,对基因模块进行分类,每个模块至少包含 50 个基因,合并相似的基因模块。

1.2.4 鉴定动脉粥样硬化和线粒体自噬相关的差异基因:用 R 软件“VennDiagram”包可视化 WGC-

NA 和 DEGs 共有基因,再进一步与线粒体自噬基因取交集,得到动脉粥样硬化和线粒体自噬相关的差异基因。

1.2.5 筛选动脉粥样硬化与线粒体自噬枢纽基因:用公开 STRING 数据库(https://cn.string-db.org/)构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,用 Cytoscape 软件对其可视化,按最大相关准则(maximum correlation criterion, MCC)算法筛出枢纽基因。

1.2.6 机器学习算法筛选关键基因:用机器学习算法对介导动脉粥样硬化与线粒体自噬的关键基因进一步筛选,包括:最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)、随机森林(random forests, RF)和极端梯度增强(extreme gradient boosting, XGBoost)。采用“glmnet”软件包进行 LASSO 回归分析,采用十倍交叉验证,以最小 lambda 值为最优解。使用“randomForest”软件包进行 RF 分析。使用“XGBoost”软件包进行 XGBoost 分析。

1.2.7 受试者工作特征 ROC(receiver operating characteristic)曲线分析:通过计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)评估机器学习筛选的关键基因的预测价值。使用“pROC”R 软件包进行上述分析和可视化。

1.2.8 列线图模型的构建与验证:基于关键基因用“rms”软件包构建列线图模型。决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的净获益,临床影响曲线预测模型的临床影响。最后,基于训练集 GSE100927 和验证集 GSE132651 构建 ROC 曲线来判断该模型对动脉粥样硬化诊断的能力。

### 1.3 统计学分析

在 R 软件中进行数据集创建和统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较用配对样本  $t$  检验;计数资料以百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 动脉粥样硬化中 DEGs 的筛选

从 GEO 数据库中下载 mRNA 表达微阵列(GSE100927)并进行标准化处理。利用“limma”包分析动脉粥样硬化组和对照组之间的 DEGs。共鉴定出 2287 个 DEGs,其中上调基因 1297 个,下

调基因 990 个。火山图 (图 1A) 直观地表示两组之间存在显著差异的基因。为加深对 DEGs 生物学作用的理解,进行了 KEGG 和 GO 富集分析,KEGG 富集分析显示,DEGs 主要与类风湿关节炎、溶酶体、吞噬体、趋化因子信号通路、结核等有关 (图 1B)。GO 分析表明,DEGs 与多种生物过程相关,

包括细胞因子正向调节、免疫应答-调节信号通路、T 细胞活化调控、白细胞-细胞黏附等。在细胞成分方面,DEGs 主要与质膜外侧、内吞小泡、分泌颗粒膜等有关。在分子功能方面,肌动蛋白结合、免疫受体活性、整合素结合蛋白、细胞因子绑定等是富集较多的项 (图 1C)。

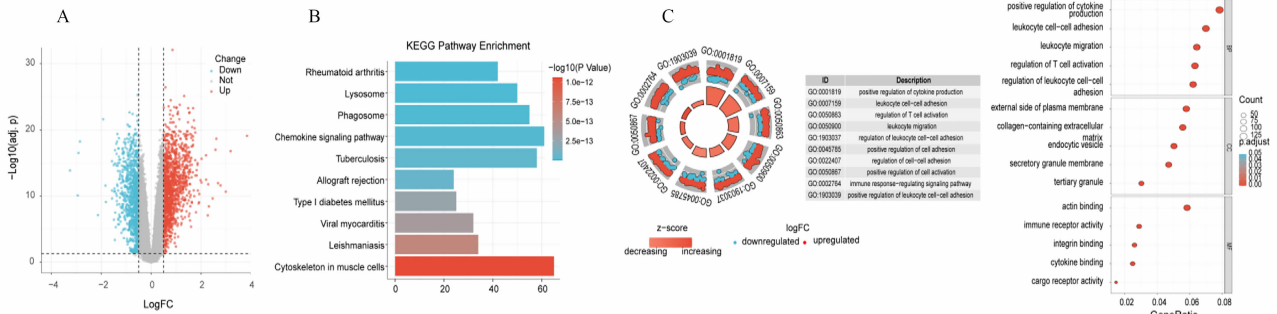


图 1 识别 AS 差异表达基因并进行功能富集分析

注: AS: 动脉粥样硬化, KEGG: 京都基因与基因百科全书, GO: 基因本体。(A) 火山图显示 GSE100927 数据集中动脉粥样硬化组与对照组的 2287 个差异基因; (B, C) 功能富集分析揭示差异基因与免疫显著相关,通过 KEGG (B) 和 GO (C) 对差异基因进行富集分析。

2.2 动脉粥样硬化共表达基因模块的鉴定

采用 WGCNA 筛选与动脉粥样硬化显著相关的基因模块。构建基因共表达网络,识别与动脉粥样硬化有显著相关性的基因模块,最终确定与动脉粥样硬化密切关联的基因。通过计算“平均相关系数”和“Pearson 相关系数”(图 2A),将数据集集中的样本聚类。选择软阈值功率  $\beta = 10$  构建具有生物学意

义的无尺度网络,该参数由尺度独立性值  $>0.85$  确定 (图 2B)。通过层次聚类分析结合动态树共鉴定出 8 个特征模块 (图 2C, D)。模块特征相关性分析显示黄绿色模块与动脉粥样硬化呈显著正相关,选定该模块进行后续研究 (图 2E)。在黄绿色模块中共鉴定出 3419 个基因,散点图显示这些基因与动脉粥样硬化之间存在显著关联 (图 2F)。

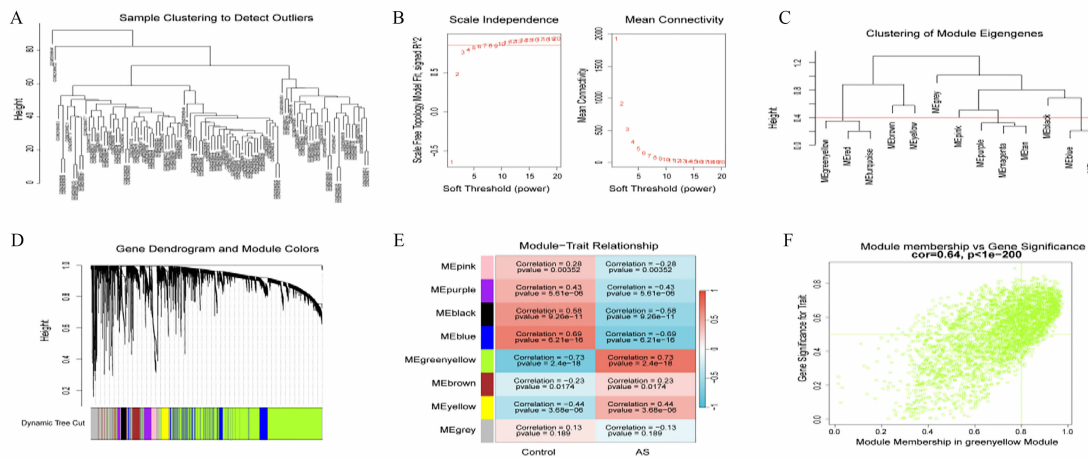


图 2 动脉粥样硬化中加权共表达网络相关数据集的构建

注: Control: 对照组, AS: 动脉粥样硬化组。(A) 104 个样本的聚类树; (B) 不同软阈值 ( $\beta$ ) 的网络拓扑分析; (C) 基因聚类树状图; (D) 平均连锁层次聚类生成的基因树状图; (E) 模块-性状关联分析; (F) 黄绿色模块中动脉粥样硬化基因显著性 vs. 模块成员关系的散点图。

### 2.3 筛选前 20 枢纽基因

利用韦恩图可视化 GSE100927 数据集中 DEGs 和黄绿色模块基因的交集，筛选出了 1789 个共有基因 (图 3A)，通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>) 搜索关键词“线粒体自噬”，鉴定出 1708 个与线粒体自噬相关的基因 (按相关评分  $\geq 2$  方法纳入)，与上述 1789 个共有基因

进一步取交集，共筛出 83 个线粒体自噬相关的动脉粥样硬化差异基因 (图 3B)。基于 STRING 数据库构建 PPI 网络，Cytoscape 进行可视化，按 MCC 法筛选出前 20 个与动脉粥样硬化和线粒体自噬密切关联的枢纽基因 (图 3C、D)。采用独立样本 t 检验，通过箱线图展示这 20 个枢纽基因在动脉粥样硬化组与对照组中的表达差异 (图 3E)。

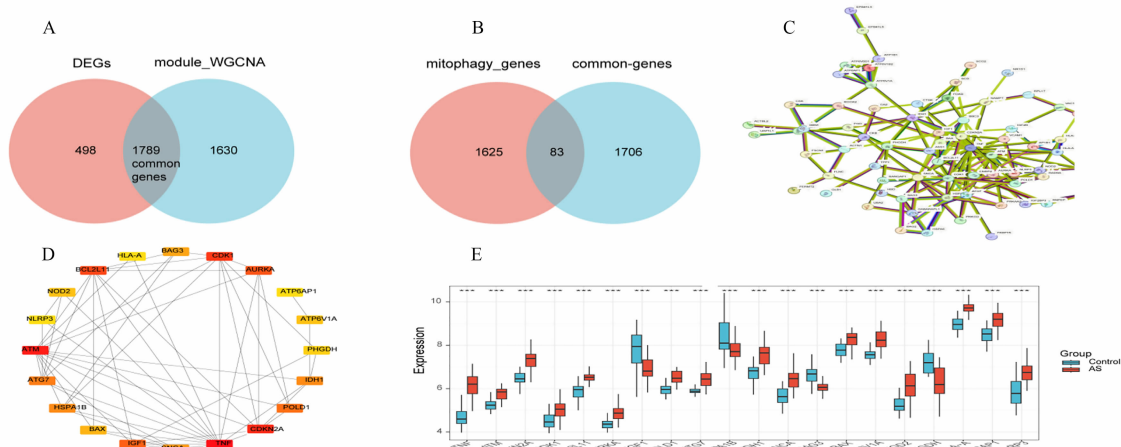


图 3 筛选 20 个差异基因作为动脉粥样硬化枢纽基因

注：Control：对照组，AS：动脉粥样硬化组。(A) 黄绿色模块基因与 GSE100927 差异表达基因的韦恩图，获得 GSE100927 共表达基因；(B) 线粒体自噬相关基因与 GSE100927 共表达基因的韦恩图；(C) 与动脉粥样硬化线粒体自噬相关的 83 个差异基因的 PPI 网络；(D) 通过 Cytoscape 软件 cytoHubba 插件 (采用 MCC 方法) 分析鉴定的 20 个枢纽基因；(E) 验证 20 个枢纽基因的表达水平，箱线图显示动脉粥样硬化组与对照组枢纽基因的差异表达情况。与对照组比较 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

### 2.4 机器学习筛选诊断生物标志物

应用三种不同的机器学习算法 (LASSO、RF 和 XGBoost) 筛选动脉粥样硬化的潜在诊断生物标志物。LASSO 回归鉴定出 12 个基因 (图 4A、B)，RF 算法筛选出 5 个基因 (图 4C、D)，XGBoost 算法识别出 7 个基因 (图 4E、F)。韦恩图展示三种算

法的交集基因 (图 4G)，最终确定 TNF、CDKN2A 和 HLA - A 为动脉粥样硬化的关键基因。ROC 曲线分析显示，这 3 个基因 AUC 分别为 0.958 (95% CI 0.924 - 0.993)、0.917 (95% CI 0.864 - 0.970) 和 0.951 (95% CI 0.914 - 0.988) (图 5A、B、C)。

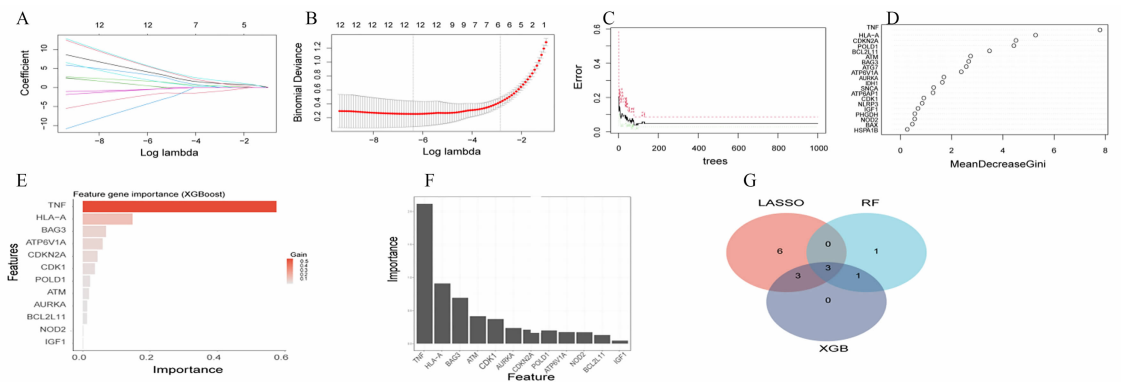


图 4 利用机器学习算法筛选关键生物标志物

注：(A、B) 基于 LASSO 回归算法筛选生物标志物；(C、D) 基于 RF 算法筛选生物标志物；(E、F) 基于 XGBoost 算法筛选生物标志物；(G) 3 种机器学习算法交集的韦恩图。

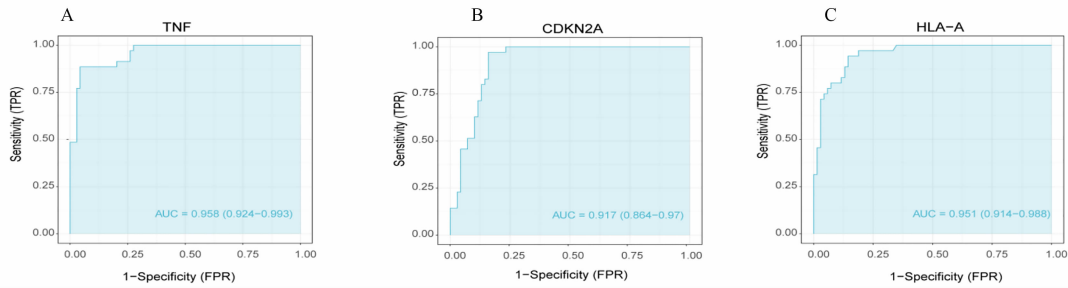


图 5 TNF、CDKN2A 和 HLA - A 分别预测动脉粥样硬化的诊断 ROC 曲线

注：TNF：肿瘤坏死因子，CDKN2A：细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A，HLA - A：人类白细胞抗原 A，ROC：受试者工作特征。(A) 数据集 GSE100927 中 TNF 的 ROC 曲线；(B) 数据集 GSE100927 中 CDKN2A 的 ROC 曲线；(C) 数据集 GSE100927 中 HLA - A 的 ROC 曲线。

## 2.5 诊断模型构建和评估

利用“rms”软件包基于 3 个关键基因 (TNF, CDKN2A 和 HLA - A) 构建了列线图模型 (图 6A)。决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 显示, 在 0 至 1 的阈值范围内, 模型存在临床净获益 (图 6B)。根据 DCA 曲线进行了临床影

响曲线评估, 在 0.1 至 1 的高风险阈值区间内, “高风险数”曲线与“高风险且发生事件数”曲线高度吻合, 表明模型具有强大的预测能力 (图 6C)。最后利用训练集 GSE100927 和验证集 GSE132651 绘制 ROC 曲线, AUC 分别为 0.985 (95% CI 0.969 - 1) 和 0.846 (95% CI 0.668 - 1) (图 6D、E)。

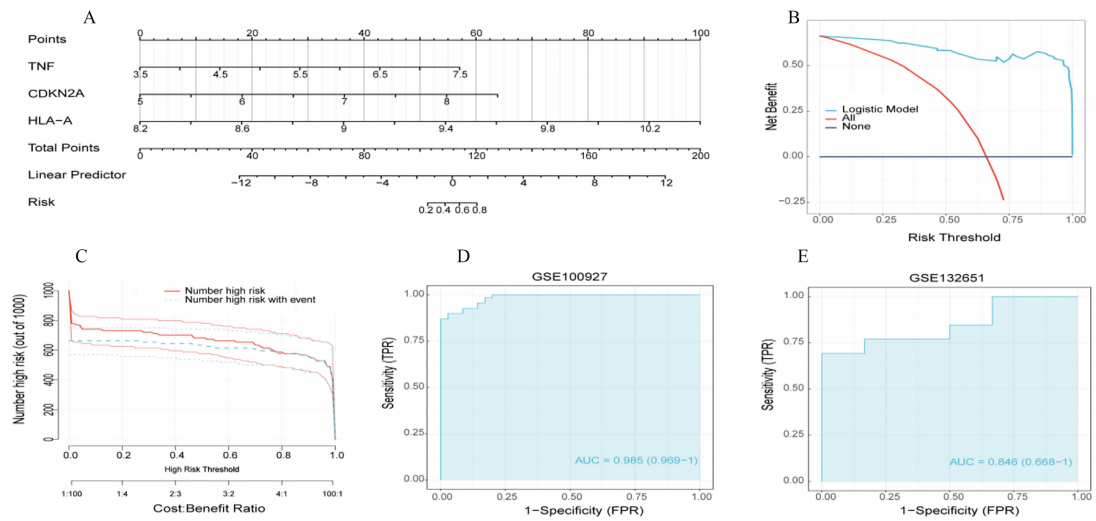


图 6 列线图模型的构建与验证

注：AS：动脉粥样硬化，TNF：肿瘤坏死因子，CDKN2A：细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A，HLA - A：人类白细胞抗原 A，ROC：受试者工作特征。(A) 基于 3 个关键基因构建列线图预测动脉粥样硬化患病率；(B) DCA 曲线展示列线图模型对患者的临床获益；(C) 临床影响曲线显示预测模型的临床效用；(D) ROC 曲线展示训练集中列线图模型的预测准确性；(E) ROC 曲线展示验证集中列线图模型的预测准确性。

## 3 讨论

本研究基于 GSE100927 数据集, 通过多种生物信息学方法成功识别了线粒体自噬相关的动脉粥样硬化的 3 个关键基因, 并基于这 3 个基因构建了列线图模型, 对动脉粥样硬化具有较强预测能力。据

我们所知, 本研究首次专注于构建线粒体自噬相关基因的动脉粥样硬化的诊断模型。

研究表明, 在组织损伤或低氧等应激状态下, 缺乏线粒体自噬会造成功能异常的线粒体聚集, 促使过量的活性氧产生<sup>[6]</sup>, 不仅加重局部炎症反应, 更有可能增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性, 甚至

诱发斑块破裂<sup>[7]</sup>。实际上,在动脉粥样硬化发生发展过程中起关键作用的多种细胞类型,其正常生理功能的维持均依赖于线粒体自噬的精确调控<sup>[8-10]</sup>,本研究结果与其基本一致。

本研究富集分析结果显示,动脉粥样硬化相关的 DEGs 与多种生物学过程和信号通路相关,包括溶酶体、吞噬体、趋化因子信号传导、免疫应答-调节、T 细胞活化调控、白细胞-细胞黏附等,表明了动脉粥样硬化发病过程中可能存在强烈的炎症和免疫反应。识别与溶酶体功能和吞噬作用相关的通路凸显了细胞清除机制在动脉粥样硬化中的重要作用,进一步支持了线粒体自噬的清除机制在动脉粥样硬化中的关键作用。这也与许多研究结果一致:Zhang 等<sup>[11]</sup>发现氧化铜纳米颗粒普遍沉积在溶酶体中,可导致溶酶体功能障碍,自噬受阻,引起内皮损伤甚至死亡。敲低线粒体自噬受体,可提高活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,加重氧化铜纳米颗粒诱导细胞死亡。而线粒体自噬激活剂尿石素 A (urolithin A),能加速受损线粒体清除,减轻氧化铜纳米颗粒诱导的内皮细胞损伤<sup>[12]</sup>。

TNF, 曾被称为 TNF- $\alpha$ , 通过激活 LOX-1 和核因子- $\kappa$ B 信号通路,不仅能促进 ROS 的过度生成,还可刺激其他促炎因子的产生并招募免疫细胞向动脉内膜聚集,从而导致内皮功能障碍<sup>[13]</sup>。Xu 等发现 TNF- $\alpha$  诱导蛋白 1 (TNFAIP1) 与心血管疾病密切相关,其可促进巨噬细胞脂质积累而加重动脉粥样硬化;将巨噬细胞衍生的泡沫细胞和 apoE<sup>-/-</sup>小鼠的 TNFAIP1 敲低,可见泡沫细胞内的脂质积累显著减少,apoE<sup>-/-</sup>小鼠的动脉斑块显著减轻<sup>[14]</sup>。另一项研究显示, TNF 受体相关蛋白 1 (TRAP1) 通过介导代谢重组上调衰老相关分泌型的表达,引起血管平滑肌细胞衰老,促进动脉粥样硬化形成, TRAP1 抑制剂可有效减轻小鼠动脉粥样斑块形成<sup>[15]</sup>。本研究结果支持 TNF 在动脉粥样硬化中的高表达。

CDKN2A 通过编码 p16INK4a 和 p14ARF 两种蛋白调控细胞的增殖、衰老和凋亡。全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 发现,位于 9p21.3 的 CDKN2A/B 位点与冠状动脉疾病易感性密切相关<sup>[16]</sup>。该基因组区域不仅与心肌梗死、颈动脉斑块形成等心血管疾病相关<sup>[17]</sup>,还涉及 2 型糖尿病和癌症等非心血管疾病<sup>[18, 19]</sup>。大量研究证实 CDKN2A 在动脉粥样硬化病变组织中高表达,且与病变严重程度显著相关<sup>[20, 21]</sup>。本研究同样

支持 CDKN2A 在动脉粥样硬化中高表达的结论。

HLA-A 是人类主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 类基因的重要组成部分,负责将内源性和外源性抗原呈递给 CD8<sup>+</sup> T 细胞,从而介导细胞免疫应答<sup>[22]</sup>。免疫应答失调可导致血管内皮损伤,促进泡沫细胞形成和斑块进展。HLA I 类等位基因与动脉粥样硬化的相关性研究结果仍存在争议。有研究表明,HLA-B-Bw4 等位基因表达与腹主动脉瘤直径呈正相关,可能影响动脉瘤的生长速度<sup>[23]</sup>。另一项研究证实 HLA-DRB1 是预防动脉粥样硬化的等位基因<sup>[24]</sup>。这些不一致的结果提示 HLA-A 的作用机制是复杂的,需要进一步的研究来评估其带来的获益和风险。

利用机器学习算法来分析差异基因能够有效地评估复杂的数据集,并识别具有重要生物学相关性的基因<sup>[25]</sup>,可以为疾病的精准诊断、预后评估提供更充分的指导。本研究通过机器学习结合多种生物信息学方法,识别了动脉粥样硬化的 3 个关键基因。

本研究存在以下局限性:本研究只是基于公共数据库进行了初步挖掘,后续需要在临床样本和动物组织进行更深入的验证。

综上所述,本研究基于 GEO 数据库,通过机器学习结合多种生物信息学方法,最终鉴定出动脉粥样硬化的 3 个关键基因,并构建了诊断模型,从而为动脉粥样硬化诊断提供新思路。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

## 参考文献:

- [1] JING L, SHU X D, YONG X R. A review: Pathological and molecular biological study on atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2022, 531: 217-222.
- [2] MARCHIO P, GUERRA O S, VILA J M, et al. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8563845.
- [3] GUTIERREZ J, TURAN T N, HOH B L, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment [J]. Lancet Neurol, 2022, 21 (4): 355-368.
- [4] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2017, 135 (10): e146-e603.
- [5] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. Rejuvenation Res, 2005, 8 (1): 3-5.
- [6] MORALES P E, ARIAS-DURAN C, AVALOS G Y, et al. Emerging role of mitophagy in cardiovascular physiology and

- pathology [J]. Mol Aspects Med, 2020, 71: 100822.
- [7] ZHU H, WANG Z, DONG Z, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 deficiency promotes atherosclerotic plaque instability through accelerating mitochondrial ROS - mediated vascular smooth muscle cell senescence [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865 (7): 1782 - 1792.
- [8] AJOOLABADY A, BI Y, MCCLEMENTS D J, et al. Melatonin - based therapeutics for atherosclerotic lesions and beyond: Focusing on macrophage mitophagy [J]. Pharmacol Res, 2022, 176: 106072.
- [9] HUYNH D, HEO K S. Role of mitochondrial dynamics and mitophagy of vascular smooth muscle cell proliferation and migration in progression of atherosclerosis [J]. Arch Pharm Res, 2021, 44 (12): 1051 - 1061.
- [10] QU K, YAN F, QIN X, et al. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis [J]. Front Physiol, 2022, 13: 1084604.
- [11] ZHANG J, WANG B, WANG H, et al. Disruption of the superoxide anions - mitophagy regulation axis mediates copper oxide nanoparticles - induced vascular endothelial cell death [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 129: 268 - 278.
- [12] FAN Y, CHENG Z, MAO L, et al. PINK1/TAX1BP1 - directed mitophagy attenuates vascular endothelial injury induced by copper oxide nanoparticles [J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20 (1): 149.
- [13] SUBEDI L, LEE S E, MADIHA S, et al. Phytochemicals against TNFalpha - Mediated Neuroinflammatory Diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (3).
- [14] XU C, MENG J, YU X H, et al. TNFAIP1 promotes macrophage lipid accumulation and accelerates the development of atherosclerosis through the LEENE/FoxO1/ABCA1 pathway [J]. J Physiol Biochem, 2024, 80 (3): 523 - 539.
- [15] LI X, CHEN M, CHEN X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3 - primed histone H4 lysine 12 lactylation [J]. Eur Heart J, 2024, 45 (39): 4219 - 4235.
- [16] PATEL R S, ASSELBERGS F W, QUYYUMI A A, et al. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta - analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (21): 2234 - 2245.
- [17] RAZEGHIAN J I, KARIMI A A, ZIBAENEZHAD M J. The Role of ANRIL in Atherosclerosis [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 8859677.
- [18] BEIHAGHI M, SAHEBI R, BEIHAGHI M R, et al. Evaluation of rs10811661 polymorphism in CDKN2A / B in colon and gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2023, 23 (1): 985.
- [19] HANNOU S A, WOUTERS K, PAUMELLE R, et al. Functional genomics of the CDKN2A/B locus in cardiovascular and metabolic disease: what have we learned from GWASs? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26 (4): 176 - 184.
- [20] POURGHOLI M, ABAZARI O, POURGHOLI L, et al. Association between rs3088440 (G > A) polymorphism at 9p21.3 locus with the occurrence and severity of coronary artery disease in an Iranian population [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48 (8): 5905 - 5912.
- [21] RODRIGUEZ E F, TORRES M B, CAZORLA R S E, et al. Analysis of ANRIL Isoforms and Key Genes in Patients with Severe Coronary Artery Disease [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (22).
- [22] PISHESHA N, HARMAND T J, PLOEGH H L. A guide to antigen processing and presentation [J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22 (12): 751 - 764.
- [23] DUBIS J, NIEPIEKLO M W, JEDRUCHNIEWICZ N, et al. Associations of Genes for Killer Cell Immunoglobulin - like Receptors and Their Human Leukocyte Antigen - A/B/C Ligands with Abdominal Aortic Aneurysm [J]. Cells, 2021, 10 (12).
- [24] GOLMOGHADDAM H, FARJADIAN S, KHOSROPANAH S, et al. Lower Frequency of HLA - DRB1 \* 01 in Southwestern Iranian Patients with Atherosclerosis [J]. Iran J Immunol, 2018, 15 (3): 197 - 206.
- [25] REEL P S, REEL S, PEARSON E, et al. Using machine learning approaches for multi - omics data analysis: A review [J]. Biotechnol Adv, 2021, 49: 107739.

(责任编辑: 刘 丰)

## 改进论文统计学处理的通知

为提高论文的科学性和准确性, 本刊自 2014 年第一期起改进论文统计学处理。要求: 提供具体  $P$  值, 不是不等式的  $P < 0.05$  等, 其前要配有检验值 ( $t$ ,  $\chi^2$  等)。从而显著提高了本刊的学术水平, 使 2021 年发表的中国科技期刊引证报告达到核心影响因子 0.645, 扩展影响因子 2.424。

心血管康复医学杂志编辑部

2026 年 6 月 30 日