

基于生物信息学探讨慢性血栓栓塞性肺动脉高压铁死亡相关靶点及靶向中药活性成分预测

Investigate the iron death related targets and the prediction of targeted Chinese medicine active ingredients in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on bioinformatics

陈耀武¹, 陈志翔¹, 汪茂雯¹,
吉梦莉¹, 张 稳^{2a}, 范建民^{2b}

(1. 湖南中医药大学 研究生院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学 第一附属医院, a. 老年病科; b. 心血管内科, 湖南 长沙 410007)

CHEN Yao - wu¹, CHEN Zhi - xiang¹,
WANG Mao - wen¹, JI Meng - li¹,
ZHANG Wen^{2a}, FAN Jian - min^{2b}

(1. Graduate School, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; 2. a. Department of Geriatrics; b. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China)

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2024JJ9425);湖南省中医药管理局重点基金资助项目(A2024030);湖南省教育厅重点基金资助项目(23A0282);湖南省卫生健康委员会重点基金资助项目(C202303019464)

作者简介:陈耀武(1998 -)男,硕士研究生,主要从事中医药防治心血管疾病的相关研究

通信作者:范建民,副主任医师,硕士生导师
MP:13723865100
E - mail:ffanjianmin@126.com

摘要:目的 基于生物信息学分析慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)中铁死亡基因及相关发病机制,并筛选通过铁死亡相关途径治疗CTEPH的潜在中药活性成分。**方法** 通过R语言分析数据集GSE130391中差异表达基因,从FerrDB数据库获取铁死亡相关基因,取二者交集,对交集基因进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)、基因本体(GO)富集分析;对交集基因进行随机森林算法分析,得到关键基因,对GSE130391用cibersort算法进行免疫浸润分析;用cMAP数据库筛选潜在中药活性成分,通过分子对接及分子动力学模拟对中药活性成分及关键靶点进行结合稳定性及亲和力分析。**结果** 共得到878个DEGs,从FerrDB数据库获得264个铁死亡相关基因,获得14个交集基因。GO富集分析有630个条目,KEGG富集到的通路共13条。随机森林算法分析得到3个关键基因。免疫浸润分析发现,CTEPH组树突状细胞、肥大细胞受抑制;免疫浸润相关性发现,肥大细胞和M1型巨噬细胞、M1型巨噬细胞和T细胞相关性较强,关键基因花生四烯酸12-脂加氧酶12R型(ALOX12B)与M2型巨噬细胞正相关,细胞因子信号转导抑制因子1(SOCS1)与M2型巨噬细胞负相关。在cMAP数据库筛选得到的中药活性成分是芒柄花黄素、鱼藤素;分子对接及分子动力学模拟分析发现鱼藤素与ALOX12B二者结合稳定、结合能与亲和力较强。**结论** 通过生物信息学方法发现了CTEPH中与铁死亡相关的治疗靶点及筛选到能够靶向干预的中药活性成分。

关键词:慢性血栓栓塞性肺动脉高压;铁死亡;生物信息学;分子动力学模拟

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.021

中图分类号:R28 **文献标志码:**B

文章编号:1001-6821(2025)08-1170-05

Abstract: Objective To analyze iron death genes and related pathogenesis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) based on bioinformatics, and to screen potential traditional Chinese medicine (TCM) active ingredients for treating CTEPH through iron death related pathways. **Methods** The differentially expressed genes in dataset GSE130391 were analyzed by R language, and the genes related to iron death were obtained from FerrDB database. The intersection of the two genes was selected, and the intersection genes were enriched by Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) and gene ontology (GO). The intersection genes were analyzed by random forest algorithm, and the key genes were obtained. The immune infiltration analysis of GSE130391 was performed by cibersort algorithm.

Potential TCM active ingredients were screened by cMAP database, and the binding stability and affinity of TCM active ingredients and key targets were analyzed by molecular docking and molecular dynamics simulation. **Results** A total of 878 DEGs were obtained, 264 iron death related genes and 14 intersection genes were obtained from FerrDB database. There were 630 items in GO enrichment analysis, and 13 pathways were enriched by KEGG. Three key genes were obtained by random forest algorithm. Immunoinfiltration analysis showed that dendritic cells and mast cells were inhibited in CTEPH group, and immunoinfiltration correlation showed that mast cells were strongly correlated with M1 macrophages, M1 macrophages were strongly correlated with T cells, and the key gene arachidonic acid 12 - lipoxygenase 12R type (*ALOX12B*) was positively correlated with M2 macrophages. Cytokine signal transduction inhibitor 1 (*SOCs1*) was negatively correlated with M2 - type macrophages. The active ingredients of traditional Chinese medicine were ononanthine and rotensin screened in cMAP database. Molecular docking and molecular dynamics simulation analysis showed that rotensin and *ALOX12B* had stable binding energy and strong affinity. **Conclusion** The therapeutic targets related to iron death in CTEPH are found by bioinformatics method and the active components of Chinese medicine that can be targeted for intervention are screened.

Key words: chronic thromboembolic pulmonaryhypertension;irondeath;bioinformatics;molecular dynamics simulation

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)是一种由于未溶解的血栓发生机化导致肺血管阻塞、肺动脉重塑、肺血管阻力和肺动脉压力进行性增高的致命性疾病肺血管疾病^[1]。CTEPH的发病机制被认为是由多种因素引起的,包括高凝状态、纤维蛋白溶解病、炎症、肺微血管增生^[2]。铁死亡是一种铁依赖性的,区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型的细胞程序性死亡方式,具有独特的生物学过程和病理生理学特征。研究表明,铁死亡与慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、肺纤维化和其他肺部疾病的发展有关^[3]。目前,CTEPH主要以手术治疗为主,但是仍有大部分的患者由于各种原因无法接受手术治疗或者手术治疗后仍有肺动脉高压,因此寻找CTEPH的治疗靶点及靶向治疗药物尤为重要^[4]。本研究旨在用生物信息学技术,探索CTEPH中与铁死亡相关的治疗靶点,及通过cMAP数据库寻找能够靶向干预的中药活性成分,为临床治疗CTEPH提供理论依据。

资料与方法

1 数据下载与处理

从GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载“CTEPH”相关数据集GSE130391及平台文件GPL570,用VLOOKUP函数进行探针ID和基因名转换。从FerrDB数据库(<http://www.zhounan.org/>)

ferrdb)获得铁死亡基因。

2 筛选CTEPH差异性表达的铁死亡基因

用“limma”包以 $|\log_2FC| \geq 1, P \leq 0.05$ 作为筛选条件筛选对照组与CTEPH中的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),将筛选得到的DEGs在vein在线网站(www.bioinformatics.com.cn)取二者的交集基因,得到CTEPH差异性表达的铁死亡基因。

3 基因本体(gene ontology, GO)与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)功能富集分析

用R语言DOSE、clusterProfiler等R包对CTEPH差异性表达的铁死亡基因进行GO和KEGG富集分析,分析其潜在作用机制,同时将GO富集分析的生物学过程(biological process, BP)、细胞成分(cell component, CC)、分子功能(molecular function, MF)前10项及KEGG富集到的通路进行可视化。

4 鉴定关键靶点及免疫浸润分析

用R语言caret、shape包对CTEPH差异性表达的铁死亡基因进行随机森林分析,通过10倍交叉验证比较得到关键靶点基因。

用e1071、preprocessCore、CIBERSORT等包对分析得到的关键基因通过cibersort算法进行免疫浸润分析和可视化。

5 筛选通过铁死亡治疗CTEPH的潜在中药活性成分

用cMAP数据库(<https://clue.io/query>)筛选通过铁死亡治疗CTEPH的潜在小分子化合物。将

鉴定得到关键靶点上传至 cMAP 数据库,筛选出具有潜在作用的小分子化合物。按照高通量筛选得分由低到高排列,对前 60 位小分子化合物进行筛选,得到通过铁死亡治疗 CTEPH 的潜在中药活性成分。

6 分子对接

将筛选得到的中药活性成分关键靶点进行分子对接。在 PubChem CID 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载中药活性成分的 3D 结构的 SDF 文件,用 PDB 数据库 (<http://www1.rcsb.org/>) 下载关键靶点相关蛋白的 2D 结构,用 PyMOL 软件移除靶蛋白中的配体和非蛋白分子,用 CB - Dock2 网站 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) 进行分子对接,并计算 Vina 评分。

7 分子动力学(molecular dynamics,MD)模拟

MD 模拟用 Gromacs2022 程序,小分子用 GAFF 力场,蛋白用 AMBER14SB 力场和 TIP3P 水模型,合并蛋白和小分子配体的文件,构建复合物的模拟体系。在恒温恒压以及周期性边界条件下进行。

8 统计学处理

用 R 软件(x64 4.3.3)进行统计分析。

结 果

1 差异性基因及铁死亡基因

将 GSE130391 校正后进行差异性表达分析,共得到 878 个 DEGs,其中,下调的基因有 539 个、上调基因 339 个。从 FerrDB 数据库获得 264 个铁死亡相关基因,通过韦恩分析获得 14 个交集基因。

2 GO 与 KEGG 富集分析

用 R 语言对差异性表达的铁死亡基因进行富集分析,GO 富集分析有 630 个条目,其中,包括 573 个 BP、29 个 CC 和 28 个 MF,KEGG 富集到的通路共 13 条。

GO 富集发现主要参与脂肪酸代谢、组织内稳态、脂质氧化修饰、T 细胞活化的正调控、细胞铁离子稳态等生物过程。

KEGG 富集分析发现主要涉及花生四烯酸代谢通路、白细胞介素 17(interleukin - 17, IL - 17) 信号通路、核转录因子 - κ B(nuclear transcription factor - κ B, NF - κ B) 信号通路、缺氧诱导因子 1(hypoxia - inducible factor - 1, HIF - 1) 信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 信号通路等。

3 关键靶点及免疫浸润分析

对 14 个基因进行随机森林算法分析,Accuracy 值最高为 0.85 时得到 3 个关键靶点,即细胞因子信号转导抑制因子 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)、白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)、花生四烯酸 12 - 脂加氧酶 12R 型(arachidonate 12 - lipoxygenase 12R type, ALOX12B)。

对 GSE130391 进行免疫浸润分析发现,CTEPH 组与正常组对比,树突状细胞、肥大细胞受抑制。免疫浸润相关性发现,肥大细胞和 M1 型巨噬细胞、M1 型巨噬细胞和 T 细胞相关性较强,关键基因 ALOX12B 与 M2 型巨噬细胞正相关,SOCS1 与 M2 型巨噬细胞负相关。

4 筛选通过铁死亡途径治疗 CTEPH 的潜在中药活性成分

在 cMAP 数据库筛选得到潜在小分子化合物中,将得分(norm_cs) < -1 的化合物作为候选化合物,在排名前 60 位的成分中具有明确化学式的中药活性成分是芒柄花黄素(formononetin)、鱼藤素(deguelin)。

5 分子对接

在 cMAP 数据库筛选得到潜在小分子化合物芒柄花黄素、鱼藤素作为小分子配体,与 SOCS1、LIFR、ALOX12B 进行分子对接,并计算 Vina,结果显示,芒柄花黄素、鱼藤素与 ALOX12B 的 Vina 评分分别为 -8.3 和 -9.1,提示芒柄花黄素、鱼藤素与 ALOX12B 结合紧密。

6 MD 模拟

均方根偏差(root mean square deviation, RMSD)分析 RMSD 表示某一时刻的构象与目标构象所有原子偏差的加和,是衡量体系是否稳定的重要依据。由图 1A 可知,复合物结构的 RMSD 与蛋白的 RMSD 同步,表明复合物的 RMSD 由蛋白本身产生。随模拟的进行,复合物的 RMSD 基本保持稳定,未发生剧烈波动,表明复合物结构逐渐稳定。

回转半径(radius of gyration, Rg)分析 Rg 可以用来描述整体结构的变化情况,可用于表征蛋白质结构的紧密程度,Rg 变化越大表明体系越膨胀。由图 1B 可知,复合物的 Rg 随模拟进行基本保持稳定,这表明复合物结构保持稳定。

结合构象叠合 对模拟轨迹进行处理,叠合模拟构象,结果如图 1C 所示(其中,圈起来的结构为小分子)。小分子的叠合程度非常高,这表明小分子始终结合于初始位点。

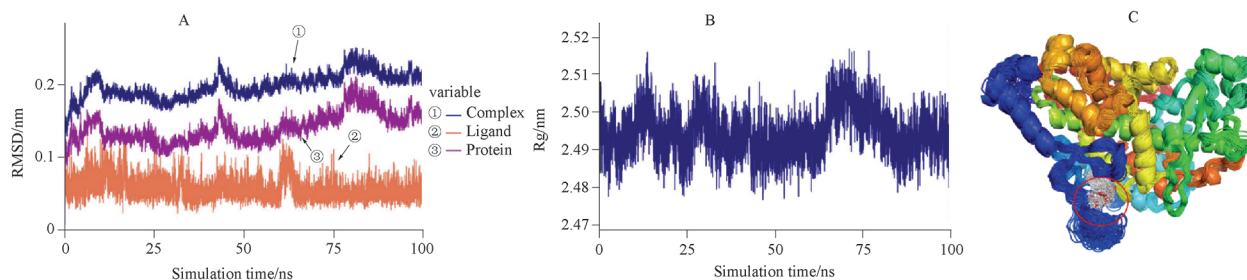


图1 复合物、蛋白与小分子配体的均方根偏差(RMSD;A)、复合物的回转半径(Rg;B)和模拟构象叠合(C)

Figure 1 Root mean square deviation (RMSD) of complex, protein and small molecule ligand (A), radius of gyration (Rg) of the complex (B) and simulated conformational congruence (C)

讨 论

铁死亡作为一种新型的调节性细胞死亡机制,与肺动脉高血压、心力衰竭、心肌病等心血管疾病密切相关。在肺动脉高压患者肺组织中发现有铁死亡相关基因差异性表达,抑制铁死亡可以延缓肺动脉高压的进展^[5-6]。对差异性表达的铁死亡基因进行随机算法分析得到 *SOCS1*、*LIFR*、*ALOX12B* 3 个关键基因。在肺血管中,抑制铁死亡会改变内皮细胞和肺动脉平滑肌细胞的数量,同时也会抑制血管周围补体沉积,降低细胞因子和趋化因子表达,减少巨噬细胞丰度,从而减轻肺部的病理性免疫激活^[7]。

SOCS1 作为铁死亡相关基因之一,抑制 *SOCS1* 的表达,能够增强信号转导与转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, *STAT6*)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ , *PPAR- γ*) 信号传导,调控巨噬细胞铁死亡,促进向 M2 型极化^[8-9]。本研究的免疫浸润分析发现,*SOCS1* 与 M2 型巨噬细胞呈负相关。而 M2 巨噬细胞被认为可以促进增殖和血管生成。最近的研究观察到在肺动脉高压患者和肺动脉高压动物模型中 M2 巨噬细胞激活占主导地位,故可以通过抑制 M2 巨噬细胞活化来改善肺动脉高压^[10-12]。*ALOX12B* 是一个编码脂氧合酶的基因,能够激活细胞外信号调节激酶 1 (extracellular signal-regulated kinase 1, *ERK1*) 信号通路,*ERK1* 的激活是铁死亡的特征^[13],活化后的 *ERK1* 可以激活铁蛋白自噬,使铁蛋白重链 1 在溶酶体和蛋白酶体中降解,释放游离铁离子,启动巨噬细胞铁死亡,介导炎症因子的释放^[14]。

研究发现,中药活性成分通过清除脂质过氧化物等致病因素抑制铁死亡作用于各类疾病具有独特优势^[15-18]。本研究通过 cMAP 数据库筛选通过铁死亡途径治疗 CTEPH 的潜在中药活性成分芒柄花黄素、鱼藤素,分子对接结果显示,鱼藤素与 *ALOX12B* 结合最

紧密,鱼藤素是苦檀叶、鸡血藤等中药的活性成分之一,可以有效抑制各种类型肿瘤的增殖、转移和侵袭^[19-20]。MD 模拟在生物医学领域得到了广泛的应用,提供了一些在传统生化或病理实验中难以找到的观点,可用于指导实验研究^[21]。本课题组对鱼藤素与 *ALOX12B* 进行 MD 模拟,发现二者结合稳定、亲和力较强。

CTEPH 发病机制复杂且不明确,其目前治疗药物有限,因此寻找 CTEPH 的治疗靶点对其根治尤为重要。本研究用生物信息学方法从铁死亡的角度筛选了 CTEPH 发病的 3 个关键基因,通过 cMAP 数据库筛选通过铁死亡途径治疗 CTEPH 的小分子药物,通过分子对接及 MD 模拟,发现小分子药物与所筛选的关键基因结合稳定且紧密,为临床治疗 CTEPH 提供了新的视角。本研究结果进一步为 CTEPH 的治疗靶点、相关靶向药物提供了有益证据。然而,需要进一步的实验来确认与 CTEPH 相关机制及小分子药物的有效性。

参考文献:

- [1] TEERAPUNCHAROEN K, BAG R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Lung*, 2022, 200(3): 283—299.
- [2] MULLIN C J, KLINGER J R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(3): 339—351.
- [3] TAO N, LI K, LIU J. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in pulmonary disease[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9547127. 2020-06-26 [2024-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32685102/>.
- [4] ZHANG Y, YU X, JIN Q, et al. Advances in targeted therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(6): 949—965.
- [5] ZHANG F, LIU H. Identification of ferroptosis-associated genes exhibiting altered expression in pulmonary arterial hypertension[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(6): 7619—7630.
- [6] XIE S S, DENG Y, GUO S L, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3056.
- [7] VOGEL N T, ANNIS J, PRISCO S Z, et al. Ferroptosis promotes

- pulmonary hypertension [J/OL]. *bioRxiv*, 2023: 2023.01.19.524721 [pii]. 2023-01-20 [2024-09-11]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.524721v1>.
- [8] RAO L Z, WANG Y, ZHANG L, *et al*. IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1270—1283.
- [9] FAN P, ZHANG Y, DING S, *et al*. Integrating RNA-seq and scRNA-seq to explore the mechanism of macrophage ferroptosis associated with COPD [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1139137. 2023-03-10 [2024-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969832/>.
- [10] QIU H, ZHANG Y, LI Z, *et al*. Donepezil ameliorates pulmonary arterial hypertension by inhibiting M2-macrophage activation [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 639541. 2021-03-15 [2024-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33791350/>.
- [11] AMSELLEM V, ABID S, POUPEL L, *et al*. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 chemokine systems in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(5): 597—608.
- [12] TROMBETTA A C, SOLDANO S, CONTINI P, *et al*. A circulating cell population showing both M1 and M2 monocyte/macrophage surface markers characterizes systemic sclerosis patients with lung involvement [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 186.
- [13] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, *et al*. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060—1072.
- [14] LIU N, LIANG Y, WEI T, *et al*. The role of ferroptosis mediated by NRF2/ERK-regulated ferritinophagy in CdTe QDs-induced inflammation in macrophage [J/OL]. *J Hazard Mater*, 2022, 436: 129043. 2021-03-15 [2024-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33791350/>.
- [15] 余莉萍, 施凉潘. 甜橙黄酮通过抑制铁死亡途径改善溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜功能障碍的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(7): 1024—1028.
- [16] 王佳娣, 安百平, 刘悦, 等. 槲皮素介导铁死亡途径对高渗刺激诱导的干眼细胞模型的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(4): 529—533.
- [17] 汪磊, 黄金彪, 黄艳青, 等. 莪术醇对肝星状细胞铁死亡和上皮间质转换作用的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(4): 539—543.
- [18] 张学松, 宋毓飞, 康锦钰, 等. 荜茇酰胺导致胃癌细胞铁死亡的作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1280—1283.
- [19] YAN B, ZHAO D, YAO Y, *et al*. Deguelin induces the apoptosis of lung squamous cell carcinoma cells through regulating the expression of galectin-1 [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(7): 850—860.
- [20] YE H, CHEN L, LI Y, *et al*. Preparative isolation and purification of three rotenoids and one isoflavone from the seeds of *Millettia pachycarpa* Benth by high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1178(1—2): 101—107.
- [21] WU X, XU L Y, LI E M, *et al*. Application of molecular dynamics simulation in biomedicine [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99(5): 789—800.

· 科学文摘 ·

药物涂层球囊血管成形术后抗栓新策略——逐级双联抗血小板降阶策略

引自: GAO C, *et al*. Stepwise dual antiplatelet therapy de-escalation in patients after drug coated balloon angioplasty (REC-CAGEFREE II): Multicentre, randomised, open label, assessor blind, non-inferiority trial [J/OL]. *BMJ*, 2025, 388: e082945. 2025-03-31 [2025-04-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40164448/>.

GAO 等评估是否可以接受药物包覆气球治疗的患者用较低强度的抗血小板治疗方案。REC-CAGEFREE II 试验按多中心、随机、开放标签、评估盲、非劣效性试验设计。该研究共纳入 2021-11-27—2023-01-21 来自中国 41 个研究中心的 1 948 例药物球囊植入成功的急性冠状动脉综合征患者, 其中 975 例被随机分配至逐级降阶组, 973 例分配至标准组。研究主要终点为 12 个月内发生的净不良临床事件, 包括全因死亡、卒中、心肌梗死、血运重建、BARC 定义的 3 或 5 型出血事件。

受试者平均年龄为 59.2 岁, 男性占 74.9%, 30.5% 有糖尿病病史, 冠心病介入或心肌梗死病史分别占 32.2% 和 13.2%, 高出血风险人群占 20.6%。在病变类型中, 17.8% 为支架内再狭窄, 42.7% 为分叉病变, 60.9% 为小血管病变。该研究中共有 99.3% 的受试者完成了 12 个月随访。逐步降级组和标准组分别有 87 例 (8.9%) 和 84 例 (8.6%) 者达到主要终点 (组间差异为 0.36%, 单侧 95% 置信区间为 2.47%, $P_{\text{非劣效性}} < 0.05$), 达到了统计学非劣效。逐级降阶组和标准组的 BARC 3 型或 5 型出血率分别为 0.4% 和 1.6% (组间差异为 -1.19%, 95% 置信区间为 -2.07 ~ -0.31, $P < 0.01$), 全因死亡、卒中、心肌梗死和血运重建导致的复合事件率分别为 8.6% 和 7.6% (组间差异为 1.05%, 95% 置信区间为 -1.37 ~ 3.47, $P > 0.05$)。

该研究提示: 在可以仅用药物涂层球囊治疗的急性冠状动脉综合征受试者中, 逐级双抗降阶治疗的疗效不劣于 12 个月双抗降阶治疗。